



MÀSTER UNIVERSITARI EN OPTOMETRIA I CIÈNCIES DE LA VISIÓ

TREBALL FINAL DE MÀSTER

TITOL DEL TREBALL

BASES GENÉTICO-MOLECULARES DE LAS DISTROFIAS DE
CONOS Y BASTONES

MARIA VICTORIA ESCOZ TERZIBACHIAN

DIRECTOR CESAR URTUBIA VICARIO
DEPARTAMENT OPTICA Y OPTOMETRIA



DATA DE LECTURA



El/s Sr./Srs. Cesar Urtubia Vicario, com a tutor/s i director/s del treball,

CERTIFICA/CERTIFIQUEN

Que el Sr./Sra. María Victoria Escoz Terzibachian ha realitzat sota la seva supervisió el treball BASES GENÉTICO-MOLECULARES DE LAS DISTROFIAS DE CONOS Y BASTONES que es recull en aquesta memòria per optar al títol de màster en Optometria i Ciències de la Visió.

I per a què consti, signo/em aquest certificat.

Sr/a

Sr/a

Director/a del TFM

Director/a del TFM

Terrassa,de.....de 20.....



MÀSTER UNIVERSITARI EN OPTOMETRIA I CIÈNCIES DE LA VISIÓ

TÍTOL DEL TREBALL

BASES GENÉTICO-MOLECULARES DE LAS DISTROFIAS DE CONOS Y BASTONES

RESUM

Las distrofias de conos y bastones (cone-rod dystrophies, CRDs), son distrofias retinianas que pertenecen al grupo de retinopatías pigmentarias.

A diferencia de la retinosis pigmentaria (RP) en la que la patología retiniana comienza con una degeneración de los bastones, en las CRDs, están afectados en primer término los conos, o bien ambos simultáneamente. Las CRDs pertenecen al grupo de enfermedades raras, con una prevalencia de 1/40.000 la cual es diez veces menor que la prevalencia de RP. Los síntomas predominantes de las CRD son: disminución de la agudeza visual, defectos de visión cromática, fotofobia y sensibilidad reducida en el campo visual central, seguidos posteriormente de una pérdida progresiva en la visión periférica y de ceguera nocturna. El curso clínico de las CRD generalmente es más grave y rápido que el de las RCD (distrofias de bastones-conos), conduciendo a una ceguera legal y una discapacidad más tempranas. Sin embargo, en la última etapa, las CRD no se diferencian de las RCD.

Las CRD no suelen ser sindrómicas, pero también pueden formar parte de algunos síndromes, como el síndrome de Bardet Biedl y la Ataxia espinocerebelosa tipo 7 (AEC7). Las CRD no sindrómicas son genéticamente heterogéneas (hasta ahora se han identificado diez genes y 3 loci). Hay cuatro genes que son los principales involucrados en la patogénesis de las CRD, el gen ABCA4, el gen CRX, el gen GUCY2D y el gen RPGR.

El trabajo tiene como objetivo clasificar dichas distrofias mediante un análisis con una base genético-molecular. Para ello hemos intentado reunir los artículos más relevantes sobre los hallazgos más recientes sobre las CRDs y de esta forma presentar un trabajo con los datos actualizados hasta el momento sobre las bases genético moleculares de esta enfermedad.



MÀSTER UNIVERSITARI EN OPTOMETRIA I CIÈNCIES DE LA VISIÓ

TÍTOL DEL TREBALL

BASES GENÈTIC-MOLECULARS DE LES DISTRÒFIES DE CONS I BASTONS

RESUM

Las distròfies de cons i bastons (cone-rod dystrophies, CRDs), són distròfies retinianes que pertanyen al grup de retinopaties pigmentàries.

A diferència de la retinòsi pigmentària (RP) en la que la patologia retiniana comença amb una degeneració dels bastons, en les CRDs, estan afectats en primer terme els cons, o bé ambdós simultàniament. Les CRDs pertanyen al grup de malalties rares, amb una prevalència d'un 1/40.000 la qual és deu vegades menor que la prevalència de RP. Els símptomes predominants de les CRD són: disminució de l'agudesia visual, defectes de visió cromàtica, fotofòbia i sensibilitat reduïda en el camp visual central, seguits posteriorment d'una pèrdua progressiva de la visió perifèrica i de ceguesa nocturna. El curs clínic de les CRD generalment és més greu i ràpid que el de les RCD (distròfies de bastons-cons), conduint a una ceguesa legal i a una discapacitat més primerenques. No obstant, en la última etapa, les CRD no es diferencien de les RCD.

Les CRD no solen ser sindròmiques, però també poden formar part d'alguns síndromes, com el síndrome de Bardet Biedl i l'Ataxia espinocerebelosa tipus 7 (AEC7). Les CRD no sindròmiques són genèticament heterogènies (fins al moment s'han identificat deu gens i 3 loci). Hi ha quatre gens que són els principals involucrats en la patogènesi de les CRD, el gen ABCA4, el gen CRX, el gen GUCY2D i el gen RPGR.

El treball té com a objectiu classificar aquestes distròfies mitjançant una anàlisi amb una base genètic-molecular. Per això hem intentat reunir els articles més rellevants sobre els descobriments més recents sobre les CRDs i d'aquesta manera presentar un treball amb les dades actualitzades fins al moment sobre les bases genètic-moleculares d'aquesta malaltia.



MÀSTER UNIVERSITARI EN OPTOMETRIA I CIÈNCIES DE LA VISIÓ

TITOL DEL TREBALL

GENETIC-MOLECULAR BASES OF CONE-ROD DYSTROPHIES.

ABSTRACT

Cone-rod dystrophies (CRDs) are retinal dystrophies that belong to the group of pigmentary retinopathies.

Unlike the retinitis pigmentosa (RP) in which the retinal pathology begins with a degeneration of the rods, in the CRDs, the cones are affected in the first place, or both simultaneously. CRDs belong to the group of rare diseases, with a prevalence of 1/40,000 which is ten times lower than the prevalence of RP. The predominant symptoms of CRD are: decreased visual acuity, defects in color vision, photophobia and reduced sensitivity in the central visual field, followed by progressive loss of peripheral vision and nocturnal blindness. The clinical course of CRD is generally more severe and rapid than that of RCDs, leading to earlier legal blindness and disability. However, in the last stage, CRDs are not different from RCDs.

CRDs are not usually syndromic but may also be part of some syndromes, such as Bardet Biedl syndrome and Spinocerebellar ataxia type 7 (AEC7). Non-syndromic CRDs are genetically heterogeneous (ten genes and 3 loci have been identified so far). Mainly, the four genes involved in the pathogenesis of CRDs are: the ABCA4 gene, the CRX gene, the GUCY2D gene and the RPGR gene.

This work aims to classify these dystrophies by an analysis with a genetic-molecular basis. In order to do this, we have tried to gather the most relevant articles about the most recent findings on CRDs and, in this way, present a work with the data updated so far on the molecular genetic basis of this disease.



AGRADECIMIENTOS.

A mi director del trabajo, Cesar Urtubia Vicario no solo por su gran apoyo academico sino tambien por haberme permitido presentar este trabajo.

A secretaria por su gran apoyo y consejos que facilitaron que pudiera continuar con el trabajo.

A mi marido que gracias a su apoyo incondicional me ha facilitado enormemente el camino.



OBJETIVOS

El trabajo tiene como objetivo clasificar las distrofias de conos y bastones (CRDs) mediante un análisis con una base genético-molecular. Por otro lado también hemos hecho hincapié en la clínica de la enfermedad y como diferenciarla de otras distrofias retinianas, así como plantearnos cuáles son sus posibles diagnósticos diferenciales. A pesar de que no existe un tratamiento para esta enfermedad hay varias líneas de investigación para encontrar la cura total o parcial y también las hemos incluido en este trabajo.

Para ello hemos intentado reunir los artículos más relevantes sobre los hallazgos más recientes sobre las CRDs y de esta forma presentar un trabajo con los datos actualizados hasta el momento sobre las bases genético moleculares de esta enfermedad.

INDICE

1. El sistema visual.....	11.
1.1 Proceso visual en la retina.....	12.
1.2 Fotorreceptores.....	12.
1.3 Fototransducció.....	14.
1.4 Células Bipolares.....	16.
1.5 Células Ganglionares.....	17.
1.6 Proceso visual en el cerebro.....	18.
2. Fundamentos de genética molecular.....	20.
2.1.1 Cromosomas.....	20.
2.1.2 Gen.....	21.
2.1.3 Transcripción.....	22.
2.1.4 Molécula de ADN.....	23.
2.2. Mutación.....	24.
2.2.1 Mutación puntual.....	24.
2.3 Trastornos genéticos.....	26.
2.3.1. Trastornos cromosómicos.....	26.
2.3.2. Trastornos monogénicos o mendelianos.....	26.
2.3.3. Rasgos patológicos complejos.....	27.
3. Distrofias de conos y bastones.....	27.
3.1. Aspectos generales y prevalencia.....	27.
3.2. Distrofias de conos y bastones no sindrómicos.....	28.
3.2.1. Descripción clínica.....	28.
3.3. Distrofias de conos y bastones asociada a síndromes.....	31.
3.3.1 El síndrome de Bardet Biedl (BBS).....	31.
3.3.2 Síndrome de Ataxia espinocerebelosa tipo 7 (SCA7).....	32.



3.3.3. Enfermedades ectodérmicas.....	33.
3.4 Etiología de las CRD no sindrómicas.....	34.
3.4.1. Primera categoría.....	34.
3.4.2. Segunda categoría.....	38.
3.4.3. Tercera categoría.....	39.
3.4.4. Cuarta categoría.....	39.
3.5. Métodos diagnósticos.....	41.
3.6. Diagnóstico diferencial de CRD no sindrómicas con otras retinopatías pigmentarias.....	44.
3.6.1. Retinosis pigmentaria (RP).....	44.
3.6.2. Amaurosis congénita de Leber (LCA).....	45.
3.6.3. Maculopatías.....	45.
3.6.4. Enfermedad de Stargardt.....	45.
3.6.5. Distrofia de conos.....	46.
3.6.6. Enfermedades retinianas estacionarias.....	47.
3.7. Asesoramiento genético.....	48.
3.7.1. Diagnóstico prenatal.....	48.
3.8. Tratamiento y recomendaciones.....	49.
3.8.1. Filtros y ayudas para baja visión.....	49.
3.8.2. Suplementos vitamínicos.....	49.
3.8.3. Tratar complicaciones.....	50.
3.9. Cuestiones sin resolver.....	50.
3.9.1. Terapia génica.....	50.
3.9.2. Factores neurotróficos.....	51.
3.9.3. Transplante de retina.....	51.
4. Conclusiones.....	53.
Bibliografía.....	50.

1. EL SISTEMA VISUAL

La *visión* como concepto la podemos definir como la capacidad para procesar información del entorno, obtener un significado y comprender lo que se ve mediante el sistema visual.

El *sistema visual* proporciona características cuantitativas y cualitativas de forma, dirección y velocidad de los objetos del mundo exterior a partir de los rayos de luz, que son energía electromagnética radiante compuesta por partículas denominadas fotones. Debido a la naturaleza de las ondas electromagnéticas y sus interacciones con el entorno, el sistema visual puede extraer información sobre el mundo. Este trabajo es importante y utiliza una gran maquinaria neuronal. Aproximadamente la mitad de la corteza cerebral en los seres humanos está implicada en el análisis del mundo visual.

La *percepción visual* tiene un mecanismo básico: convertir la energía luminosa en energía eléctrica, y esto ocurre en dos etapas.

En la primera fase la luz atraviesa los medios transparentes o refringentes del ojo (la córnea, el humor acuoso, el cristalino y el cuerpo vítreo) que permite la formación de la imagen óptica en la retina, donde se encuentran los fotorreceptores y otras células que convierten los estímulos luminosos en señales eléctricas.

En la segunda fase, las señales eléctricas son enviadas por el nervio óptico primero a los cuerpos geniculados laterales y luego al área visual primaria del cerebro, posteriormente la señal visual es enviada a otras áreas del cerebro para su procesamiento e integración, permitiendo así obtener la información sobre el color, la profundidad, el movimiento y la forma. La vía más directa para la salida de información visual del ojo es desde los fotorreceptores a células bipolares y de ahí a las células ganglionares. Las células ganglionares disparan potenciales de acción en respuesta a la luz y estos impulsos se propagan por un sistema llamado *vía retino-geniculo-cortical* al cerebro. El procesamiento retiniano es regulado por otros dos tipos de células. Las *células horizontales* reciben señales de los *fotorreceptores* y proyectan lateralmente para influir a las *células bipolares* de alrededor y a los fotorreceptores. Las células *amacrinas* reciben señales de las células bipolares y proyectan lateralmente para influir a las células ganglionares, las células bipolares y otras células amacrinas próximas.

Las únicas células sensibles a la luz en la retina son los fotorreceptores (conos y bastones) y las células ganglionares son las únicas fuentes de salida de información de la retina.

1.1 PROCESAMIENTO VISUAL EN LA RETINA.

La disposición ordenada, por capas, de las neuronas de la retina y del propio cerebro, sugiere en sí misma que el procesamiento de la información se realiza en niveles organizados jerárquicamente, pasando de un grupo de células relacionadas funcionalmente al siguiente.

La primera sinapsis de la vía visual, localizada en la retina, se efectúa entre los terminales sinápticos de los *fotorreceptores* con *células bipolares*, horizontales e interplexiformes. La segunda sinapsis está localizada también en la retina y ocurre entre las *células bipolares* y las *células ganglionares*.

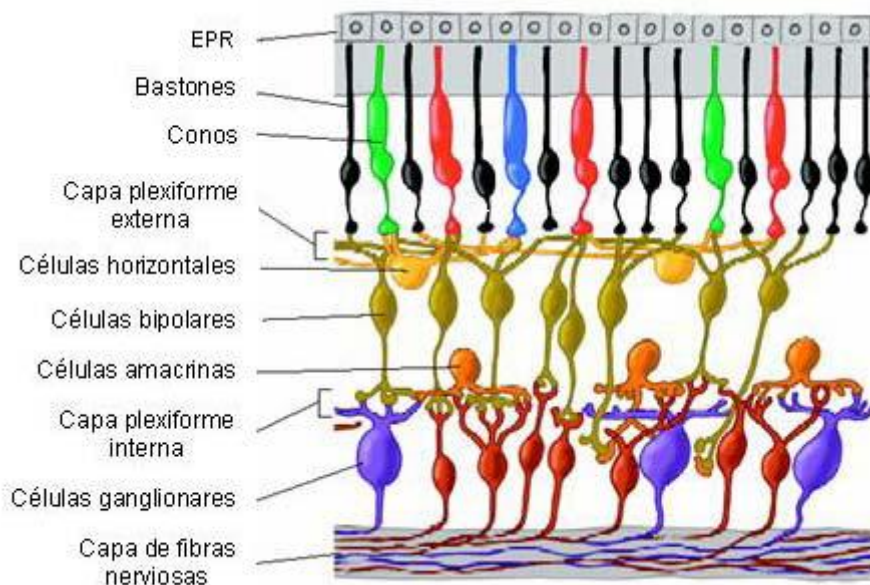


Figura 1. Organización estructural de la retina

1.2 FOTORRECEPTORES

La *retina* contiene aproximadamente 125 millones de fotorreceptores que convierten la radiación electromagnética en señales nerviosas. Cada fotorreceptor tiene cuatro regiones: un segmento externo, un segmento interno, un cuerpo celular y una terminal sináptica. El segmento externo contiene una pila de discos membranosos. Fotopigmentos sensibles a la luz de las membranas de los discos absorben la luz desencadenando cambios en el potencial de membrana de los fotorreceptores. Los dos tipos de fotorreceptores se distinguen por el aspecto de sus segmentos externos. Los bastones tienen un segmento

externo largo y cilíndrico que contienen muchos discos. Los conos tienen un segmento externo afilado más corto con menos discos membranosos (fig. 2)

Las diferencias estructurales entre los *bastones* y los *conos* se correlacionan con importantes diferencias funcionales. Los bastones al tener mayor número de discos contienen mayor concentración de fotopigmentos que hace que sean 1000 veces más sensibles a la luz que los conos, actuando en condiciones escotópicas. Los conos participan en la visión fotópica, por esto se dice que la retina es doble, una retina escotópica donde solo actúan los bastones y una retina fotópica donde participan principalmente los conos. Otra diferencia es que todos los bastones contienen el mismo fotopigmento, mientras que hay tres tipos de conos, cada uno de los cuales contiene un fotopigmento diferente. Los diferentes pigmentos de los conos son sensibles a diferentes longitudes de onda de luz, y son los responsables de nuestra capacidad de ver los colores.

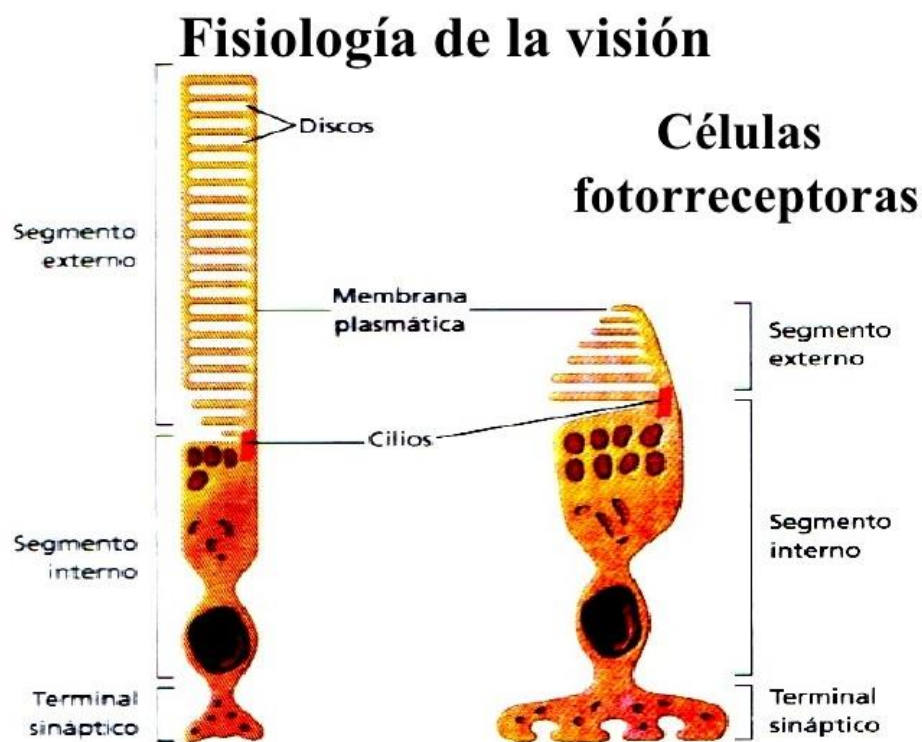


Figura 2. Estructura de bastones (izquierda) y conos (derecha).

La distribución de los fotorreceptores en la retina es diferente, los bastones están en mayor proporción en la retina periférica, siendo esta más sensible a la luz, ya que los bastones están especializados en la baja intensidad de luz y hay más bastones que envían información a cada célula ganglionar. La visión diurna requiere de los conos y una buena agudeza visual requiere una baja relación de

fotorreceptores a células ganglionares. La región de la retina más especializada en la visión de alta resolución es la fovea que es un adelgazamiento en el centro de la macula. Esto se debe al desplazamiento lateral de las células que quedan normalmente sobre los fotorreceptores, lo que permite que la luz llegue a estos sin pasar a través de las demás capas celulares de la retina y evitar así que puedan desviar la luz y por tanto hacer borrosa la imagen. La fovea solo contiene conos.

1.3 FOTOTRANSDUCCIÓN

El proceso de fototransducción en el cual se convierte la energía lumínica en cambios de potencial de membrana es más conocido en bastones ya que son 20 veces más numerosos pero se ha demostrado que actúa de igual forma en los conos. Durante este proceso, en los bastones la estimulación lumínica de los fotopigmentos activa proteínas G, que a su vez activan una enzima efectora que modifica la concentración citoplasmática de una molécula de un segundo mensajero. Este cambio provoca el cierre de un canal iónico de membrana y por tanto se altera el potencial de membrana. En completa oscuridad el potencial de membrana del segmento externo del bastón es -30 mV. Esta despolarización es debida a una constante entrada de Na^+ a través de canales especiales de la membrana del segmento externo. El movimiento de cargas positivas se denomina corriente oscura.

Los canales de sodio se abren por la estimulación de un segundo mensajero intracelular, GMP_c . El GMP_c es producido constantemente por la enzima guanilato ciclasa, lo que mantiene abiertos los canales de Na^+ . La luz reduce los niveles de GMP_c provocando el cierre de los canales de Na^+ y entonces el potencial de membrana se hace más negativo, hiperpolarización en respuesta a la luz. La respuesta en forma de hiperpolarización a la luz se inicia por la absorción de radiación electromagnética por el fotopigmento que en los bastones se llama rodopsina. Esta se considera una proteína de receptor y se llama opsina y el agonista pre unido a ella se denomina retinal y es un derivado de la vitamina A. La absorción de la luz produce un cambio en el retinal que activa la opsina. Este proceso se denomina blanqueo y estimula una proteína G llamada transducina en la membrana del disco, que a su vez activa la enzima efectora fosfodiesterasa (PDE) degradando el GMP_c presente en el citoplasma del bastón (a oscuras). La reducción del GMP_c produce el cierre de los canales de Na^+ y la hiperpolarización de la membrana (fig.3).

Al utilizar una cascada bioquímica para la transducción se produce una amplificación de la señal. Cada molécula de fotopigmento activa muchas proteínas G y cada enzima de PDE elimina más de una molécula de GMP_c . Esta amplificación permite a nuestro sistema visual detectar incluso un único fotón, que es la unidad elemental de la energía lumínica.

En el caso de la fototransducción de los conos es casi igual que en los bastones. La mayor diferencia está solo en el tipo de opsinas de los discos membranosos de los segmentos externos de los conos. Los conos de nuestras retinas contienen una de las tres opsinas que dan a los fotopigmentos diferentes sensibilidades espectrales. Por tanto, podemos hablar de conos sensibles al azul que se activan de forma máxima con longitud de onda de 430 nm, conos sensibles al verde que se activan más a 530nm, y conos sensibles al rojo que se activan de forma máxima a 560 nm. Puesto que cada cono expresa únicamente un tipo de fotopigmento, un haz de luz de una determinada longitud de onda promoverá distintos grados de excitación en los diferentes fotorreceptores. La población de conos con un máximo de absorción cercano a la longitud de onda de un determinado haz de luz será estimulada más intensamente y los conos cuyo máximo de absorción esté más alejado de dicha longitud de onda se estimularán menos.

De acuerdo con la teoría de Young.Helmholtz el cerebro asigna colores basándose en una comparación de la lectura de los tres tipos de conos. Cuando todos los tipos de conos se activan igualmente, como ocurre con una luz de amplio espectro, percibimos el blanco. Diversas formas de ceguera para los colores ocurren por la ausencia de uno o más tipos de fotopigmentos de los conos.

La adaptación a la oscuridad no es instantánea se tarda entre 20 y 25 min de pasar de visión diurna dependiente totalmente de conos a visión nocturna dependiente de los bastones. En este periodo la sensibilidad a la luz se incrementa un millón de veces o incluso más. La adaptación a la oscuridad se explica por diferentes factores. La dilatación pupilar forma una parte pequeña de la adaptación. El factor más importante es la regeneración de rodopsina no blanqueada y un ajuste del circuito funcional de la retina de forma que se disponga de información a partir de más bastones para cada célula ganglionar. Debido a este incremento de la sensibilidad, cuando el ojo adaptado a la oscuridad vuelve a una luz brillante, está temporalmente saturado. Durante los 5-10 min próximos los ojos sufren la adaptación a la luz, revirtiendo los cambios de la retina que ocurrieron durante la adaptación a la oscuridad.

Es importante mencionar también el papel del calcio en la adaptación de la luz ya que depende de modificaciones de la concentración de calcio en los conos. Cuando salimos de la oscuridad, inicialmente los conos están hiperpolarizados al máximo. La constricción de la pupila contribuye a reducir la cantidad de luz que entra en el ojo, sin embargo el cambio más importante es una despolarización gradual de la membrana a alrededor de -35 mV. Esto ocurre porque los canales de sodio dependientes de GMP_c también permiten el paso de calcio. En oscuridad entra el Ca^{2+} en los conos y tiene un efecto inhibitor sobre la enzima guanilato ciclasa que sintetiza el GMP_c . Cuando los canales se cierran, se inicia un proceso por el que se reabren gradualmente si el nivel de luz

no cambia. Parece también que el calcio afecta a los fotorreceptores y a la fosfodiesterasa de manera que reduce su respuesta a la luz.

Posteriormente se transmite la energía eléctrica hacia las células bipolares y ganglionares y de estas últimas al cuerpo geniculado lateral para finalmente llegar al cerebro donde se integra la información para la percepción visual de un objeto.

Durante este procesamiento en la retina cada fotorreceptor realiza una sinapsis con dos tipos de neurona retiniana: las células bipolares que crean la vía directa con las células ganglionares y las células horizontales que envían información de forma lateral por la capa plexiforme externa influyendo en la actividad de las células bipolares y los fotorreceptores vecinos [Uturbia 2005].

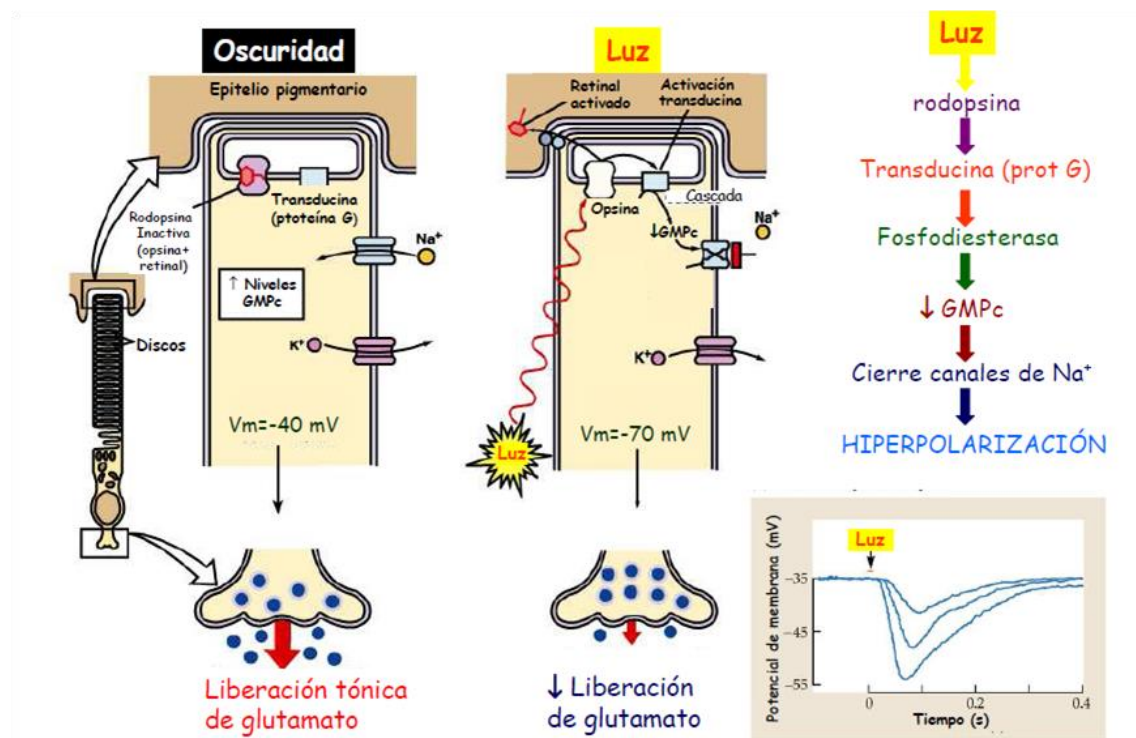


Figura 3. Fototransducción. [Sancho J., 2016]

1.4 CELULAS BIPOLARES

Las células bipolares responden a los estímulos presinápticos con potenciales graduados transitorios de dos tipos: hiperpolarizantes y despolarizantes. Un tipo de células bipolares se despolarizan cuando la luz llega a un grupo pequeño de fotorreceptores que están en contacto inmediato con ellas, pero se hiperpolarizan cuando la luz llega a los receptores que rodean a los del primer grupo. Otras células bipolares actúan de forma inversa: se hiperpolarizan cuando

la luz llega al centro del grupo de fotorreceptores, y se despolarizan cuando cae en la zona circundante.

Campo receptor de una célula bipolar es la zona de la retina cuya estimulación provoca respuesta en esta célula. El tamaño del centro del campo receptor de *centro-ON* o de *centro-OFF*, se corresponde muy exactamente con la dispersión de las ramificaciones dendríticas de la bipolar, por lo que la respuesta central debe estar producida por los fotorreceptores en contacto sináptico directo. Dado que la periferia del campo receptor es mucho más extensa que las ramificaciones dendríticas de la bipolar, la respuesta debe originarse a partir de la contribución de fotorreceptores que influyan en la bipolar de manera indirecta, mediante la interacción lateral de células horizontales. Existen dos tipos funcionales de células bipolares.

- *Bipolar de centro-ON*: Se despolariza con estímulos luminosos puntuales que incidan en el centro del campo receptor, y se hiperpolariza con estímulos luminosos anulares en su periferia.

- *Bipolar de centro-OFF*: Se hiperpolariza con estímulos luminosos puntuales que incidan en el centro del campo receptor, y se despolariza con estímulos anulares en su periferia.

La organización de centro periferia del campo receptor pasa de las células bipolares a las ganglionares por sinapsis en la capa plexiforme interna. Las conexiones laterales de las células amacrinas en la capa plexiforme interna también contribuyen a la elaboración de los campos receptores de las células ganglionares y la integración de las señales de los bastones y los conos hacia las células ganglionares.

Luego de procesada la información en la retina, la única fuente de señales de salida al resto del cerebro la constituyen los potenciales de acción originados en el millón de células ganglionares.

1.5 CELULAS GANGLIONARES

Las células ganglionares morfológicamente se dividen en *ganglionares difusas o polisinápticas* y *ganglionares enanas o monosinápticas*.

1.5.1 Campos receptores de las células ganglionares.

Cada célula ganglionar reacciona a la iluminación de una porción limitada de la retina. El campo receptor de las células ganglionares es de tipo circular y su tamaño es diferente según la zona de la retina estimulada. Se pueden clasificar también en células ganglionares de centro-ON (zona central excitatoria y

periferia inhibitoria), y células de centro-OFF (zona central inhibitoria y periferia excitatoria).

1.5.2 Percepción de contornos y contrastes simultáneos.

Las células ganglionares detectan diferencias de iluminación entre dos zonas contiguas en el interior de sus campos receptores. El significado biológico de los dos tipos de ganglionares es que responden a canales retinianos independientes y paralelos que se proyectan por separado en el cuerpo geniculado lateral.

1.5.3 Codificación de la información visual por las ganglionares.

La célula ganglionar que es la tercera neurona de la vía visual, cambia el código de amplitud en código de frecuencia de descargas de potenciales de acción. Debido a las múltiples interconexiones, las células ganglionares pueden responder a dos estímulos simultáneos: *codificar información luminosa y codificar información temporal acerca de la luz*.

Los axones no mielinizados de las *células ganglionares* convergen a nivel del disco óptico donde se mielinizan y pasan a formar el *nervio óptico*. Son las únicas que relevan en el CGL, serán la base, hasta el córtex occipital, de un procesamiento paralelo de la información visual: el *canal M* o *sistema magnocelular*, que conduce señales de movimiento y estructura grosera de la imagen, sin color; el *canal P* o *sistema parvocelular*, que conduce las señales del análisis fino y en color de la imagen.

1.6 PROCESO VISUAL EN EL CEREBRO

El sistema visual humano principal, está formado por retinas, nervios ópticos, quiasma, cintillas ópticas, cuerpos geniculados laterales, radiaciones geniculocalcarinas, cortezas calcarinas, áreas visuales de asociación, y conexiones interhemisféricas relacionadas. Este sistema recibe el nombre de *vía retino-geniculo-cortical* que comprende dos tractos (fig. 4).

- *Vía pregeniculada*: Está formada por la retina, disco óptico (papila óptica), nervio óptico, quiasma óptico y cintillas ópticas. Los axones de las células ganglionares se dirigen hacia atrás formando el nervio óptico, que después de atravesar el quiasma será ya la cintilla óptica, dado que sus fibras ya no pertenecen a un único ojo sino a los dos. Ésta termina y, por tanto, las fibras efectúan sinapsis, en el cuerpo geniculado lateral, que forma parte del tálamo óptico. Las fibras de cada hemirretina nasal se cruzan en el quiasma óptico.

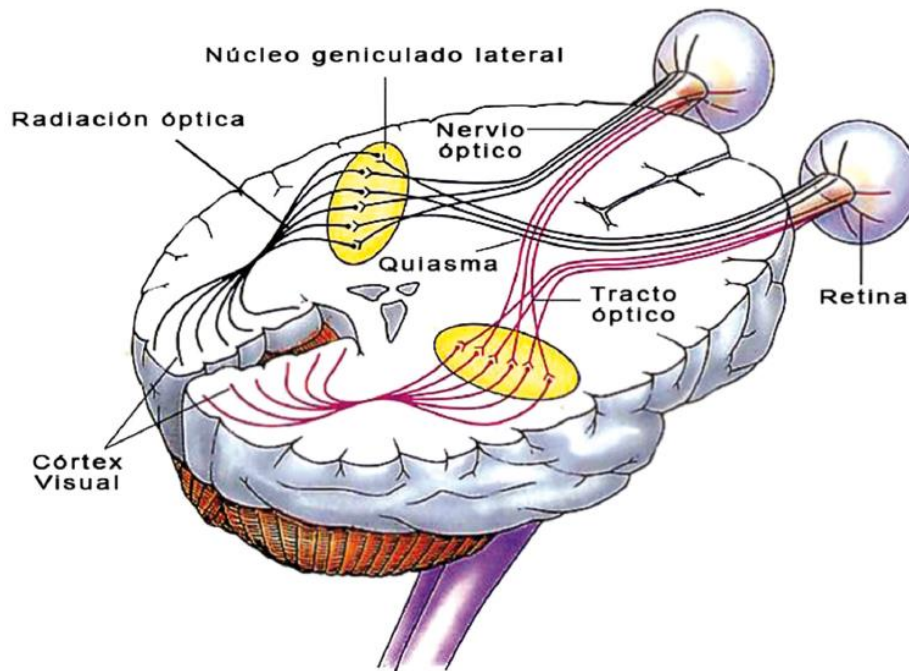


Figura 4. Esquema de vías visuales

- *Vía posgeniculada*: El cuerpo geniculado lateral dorsal es la estación de relevo principal entre la retina y la corteza estriada. Las neuronas del cuerpo geniculado lateral (CGL) darán lugar a los axones que formaran las radiaciones geniculocalcarinas. El CGL forma parte del tálamo, a su vez integrante del cerebro intermedio o diencefalo.

A partir del *cuerpo geniculado lateral* se canalizan los dos sistemas M y P por los axones que forman las radiaciones ópticas y que haciendo un arco por el lóbulo temporal alcanzan caudalmente el lóbulo occipital, y forman el asa de Meyer. Las radiaciones ópticas proyectan al área visual primaria o área 17 de Brodmann o corteza estriada, debido a que contiene una capa fibrosa, la estria de Gennari, donde existe una representación de la retina ordenada con arreglo a las proyecciones de los axones del CGL. Las fibras que conducen señales procedentes de la fovea tienen una amplia representación en la corteza, a ambos lados de la cisura calcarina. Los axones de las células piramidales del área 17 (V1) van a proyectar a la corteza preestriada o áreas 18 y 19 (V2, V3, V3a, V4 y V5), zonas corticales que juegan un papel esencial en la codificación del mensaje visual. El área 18 comprende V2, V3, V3a y V4 y el área 19 o área medio temporal (MT) corresponde a V5 (fig. 5) [Urtubia 2005].

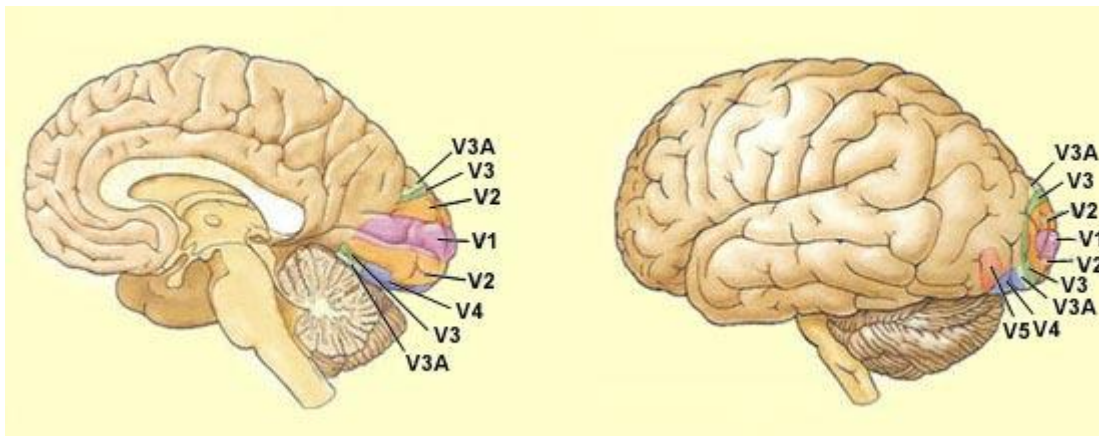


Figura 5. Àrees visuals cerebrals segons Zeiki (1988).

2. FUNDAMENTOS DE GENÉTICA MOLECULAR

En el núcleo de las células se encuentran los *cromosomas* que están compuestos en gran parte de *ADN*, y son los que hacen posible la herencia (fig. 6).

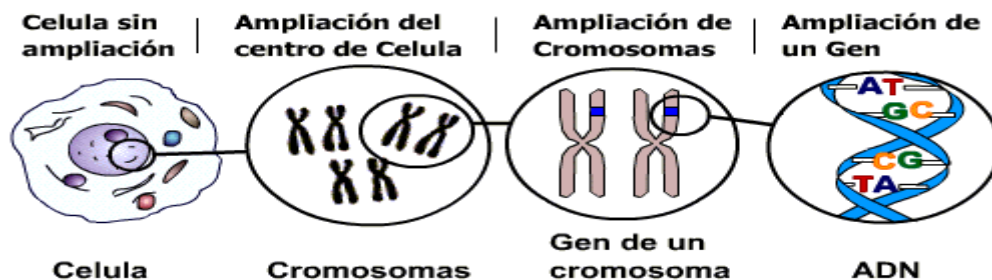


Figura 6. Esquema de cromosomas, gen y ADN.

2.1.1 Cromosomas

Los humanos poseen 46 cromosomas en cada célula corporal y el *ADN* nuclear representa un paquete de información genética total con unos 3000 millones de parejas de bases en unos 25000 *genes* que codifican proteínas. Cada cromosoma contiene una doble cadena de *ADN*, un segmento específico de *ADN* se denomina *Gen*.

2.1.2 Gen

Un gen es la secuencia de ADN que contiene información para la síntesis de una proteína, o bien para la síntesis de ciertos tipos especiales ARN (ARNs de transferencia y ribosomales) y *factores de transcripción* que son sintetizados por un tipo de gen llamado *gen homeótico* [Bruce, 2002].

Los *genes homeóticos*, también denominados “genes arquitectos” son genes que ejercen el control maestro del desarrollo embrionario, realizando su segmentación. No solo son responsables de la formación sino también de su organización. Las mutaciones que afectan a estos genes son responsables de la aparición de alteraciones en el desarrollo corporal. Estos genes codifican proteínas llamadas *factores de transcripción* que se unen al ADN y cuya función es activar a otros genes. Todos los genes homeóticos contienen una secuencia muy conservada de 180 *nucleótidos*, llamada *caja homeótica* o *homeobox*. Esta se traduce en una región de 60 aminoácidos dentro de la proteína que codifican, el llamado homeodominio, que permite la unión de esta proteína reguladora a la doble hélice de ADN. Los genes homeóticos presentan ligamento físico, es decir, aparecen organizados en complejos o clusters dentro del mismo cromosoma (fig. 7). Existen subgrupos dentro de los genes homeóticos, como por ejemplo: los genes HOX, PAX y MSX. *Mutaciones* en estos genes pueden provocar malformaciones en extremidades (genes HOX), alteraciones oculares (genes Pax), alteraciones en el desarrollo de cabeza, cara y dientes (genes MSX).

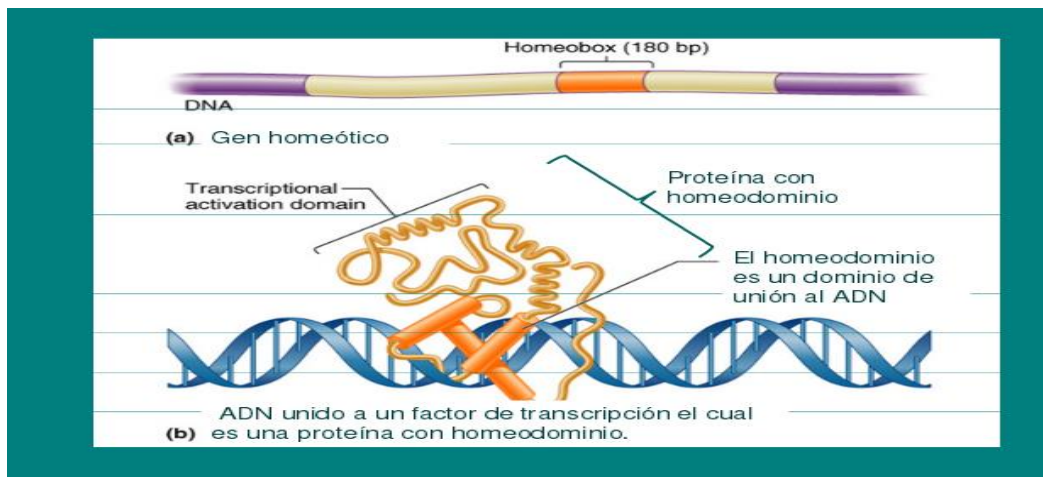


Figura 7. Esquema de un gen homeótico.

Cada *gen* dirige la síntesis de una clase de molécula proteica, que existen en una gran variedad de formas y tamaños, realizan muchas funciones diferentes y confieren a las células prácticamente todas sus características únicas. La síntesis proteica y el ensamblaje de las moléculas proteicas, ocurre en el citoplasma. Esta función la desarrolla otra larga molécula llamada ácido ribonucleico mensajero, o *ARNm*. El *ARNm* consta de cuatro ácidos nucleicos

diferentes entrelazados en varias fases de manera que forman una cadena. La secuencia detallada de ácidos nucleicos de la cadena representa la información del gen.

2.1.3 Transcripción

El proceso de ensamblaje de una pieza de ARNm que contiene la información de un gen se llama *transcripción* y el ARNm que se produce se conoce como *transcrito* (fig. 8). Los genes codificantes de proteínas están flanqueados por secuencias de *ADN* que no codifican proteínas, sino que se encargan de regular la transcripción. En uno de los extremos del gen se encuentra el *promotor*, la región donde la enzima sintetizadora de ARN, la *ARN polimerasa*, se une para iniciar la transcripción. La unión de la polimerasa al promotor está estrechamente regulada por otras proteínas, los *factores de transcripción*. Al otro extremo del *gen* se encuentra una secuencia de *ADN* llamada *terminador*, que la *ARN polimerasa* reconoce como el punto final de la transcripción.

Además de las regiones no codificantes de *ADN* que rodean a los genes, existen frecuentemente otras secuencias de *ADN* dentro del mismo gen que no se utilizan para codificar proteínas. Estas regiones intercaladas se conocen como *intrones* y las secuencias codificantes se conocen como *exones*. El ARN inmaduro contiene tanto intrones como exones, pero después, por un proceso llamado procesamiento del ARN, los intrones son eliminados y los exones se fusionan. En algunos casos se eliminan exones junto con los intrones, dando lugar a un ARNm que codifica una proteína diferente. Así la transcripción de un único gen puede dar lugar finalmente a varios ARNm diferentes y varias proteínas diferentes.

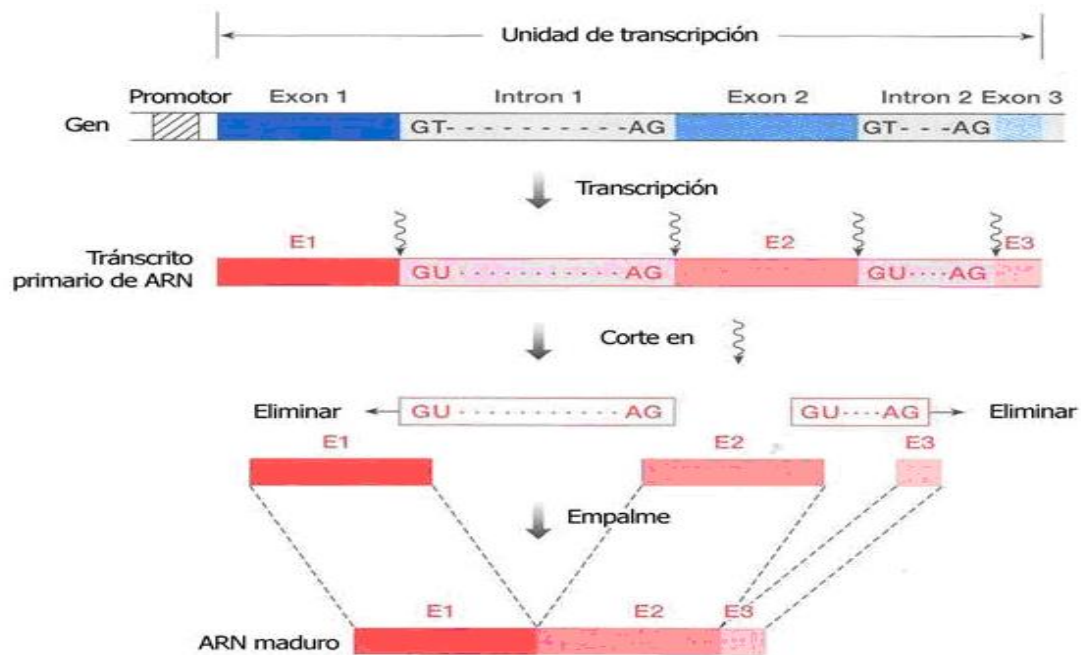


Figura 8. Proceso de corte y empalme (splicing) de ARN. Mediante este proceso, el ARN inmaduro transcrito del gen origina el ARN maduro. El gen (en azul) contiene 3 exones y 2 intrones. El ARN inmaduro (en rojo) posee todas las secuencias complementarias del ADN. Posteriormente se cortan y eliminan las secuencias intrónicas y se empalman las exónicas para originar el ARN maduro. [Stracham T, 2004]

A partir de la transcripción el ARNm resultante sale del núcleo a través de poros de la membrana nuclear y se dirigen a los lugares de síntesis proteica de la célula. En estos lugares se monta la molécula proteica de forma similar como se hizo con la molécula de ARNm: fusionando pequeñas moléculas en una cadena. En el caso de las proteínas se fusionan aminoácidos, de los que existen 20 tipos diferentes. El montaje de proteínas a partir de aminoácidos bajo la dirección del ARNm se conoce como *Traducción*.

2.1.4 Molécula de ADN

Desde el punto de vista estructural, la *molécula de ADN* recuerda a una escalera larga y estrecha formada por un material flexible. Está enrollada alrededor de su eje y adopta la forma de una hélice doble. Las cadenas de la hélice están formadas por monómeros llamados *nucleótidos*. Cada nucleótido está formado por una base nitrogenada (adenina, guanina, citosina o timina), un hidrato de carbono (desoxirribosa) y un grupo fosfato. Los cuatro tipos de nucleótidos difieren solamente en el tipo de base nitrogenada, las cuales pueden ser púricas (adenina o guanina) o pirimídicas (citosina o timina). El azúcar junto con unas de

las bases se denomina *nucleósido*. Las cadenas están unidas entre sí mediante puentes de hidrogeno, siguiendo un patrón fijo: la adenina se une a la timina y la guanina a la citosina. A su vez los nucleótidos de cada cadena se unen a través de los grupos fosfato y la desoxirribosa.

2.2 MUTACION

Las mutaciones son cambios estables en la cadena de DNA que son capaces de ser heredados. Las mutaciones realmente trascendentes para la descendencia son las que están presentes u ocurren en las células germinales [Hospital Sant Joan de Deu, 2013]. Se pueden dar en tres niveles diferentes, a nivel molecular (génicas o puntuales), a nivel cromosómico o a nivel genómico. Haremos una breve descripción de las mutaciones puntuales ya que son las que mayormente están relacionadas con el tema que tratamos.

2.2.1 Mutación puntual

Es un cambio en un solo nucleótido o en un número reducido de nucleótidos. La secuencia de DNA de un gen se puede alterar de diferentes formas. Con mucha frecuencia, en la literatura, se respeta o conserva la nomenclatura en inglés de los tipos de mutaciones, ya que, en ocasiones, las traducciones literales llevan a confusión. Intentaremos colocar de forma simultánea ambas denominaciones, para familiarizarnos con ambas.

Las mutaciones puntuales se clasifican en:

A. Mutaciones silenciosas: En este tipo de mutación hay un cambio en una de las bases del DNA de forma que el triplete de nucleótidos se modifica, pero sigue codificando para el mismo aminoácido.

B. Polimorfismos: En este tipo de mutaciones hay un cambio de una de las bases de ADN, de tal manera que el triplete de nucleótidos que es una parte se cambia, pero incluso si se necesita un cambio de aminoácido, el aminoácido que entra en el lugar en cuestión resulta tener poco o ningún impacto en la función de la proteína.

C. Missense mutation: En este tipo de mutación hay un cambio en una de las bases del DNA de forma que el triplete codifica para un aminoácido diferente del que debería, es decir, en esa posición de la proteína habrá un aminoácido

incorrecto, lo que puede alterar más o menos la función de la proteína dependiendo de su localización e importancia.

D. *Nonsense mutation*: En este tipo de mutación hay un cambio en una de las bases del DNA de forma que el nuevo triplete que se forma determina la señal de fin de la cadena de aminoácidos. Esto es, se trunca la proteína, no se continúa formando a partir de ahí. Según dónde quede truncada la proteína será capaz de preservar algo de función o no.

E. *Inserción*: En este tipo de mutación se añade una o más bases al DNA original. De esta forma se puede alterar el marco de lectura para formar la proteína o insertar aminoácidos extra que son inadecuados.

F. *Delección*: En este tipo de mutación se pierden una o más bases, es decir, se pierde un trozo de DNA alterando la cadena proteica que debería formarse y su función. De esta forma se puede alterar el marco de lectura para formar la proteína o eliminar aminoácidos que son propios de la cadena proteica. En ocasiones las delecciones son tan largas que pueden comprometer un gen entero o varios genes contiguos.

G. *Duplicación*: En este tipo de mutación hay un fragmento de DNA que está copiado una o varias veces, lo que altera la formación de la cadena de aminoácidos y la función de la proteína. De esta forma se puede alterar el marco de lectura para formar la proteína o insertar aminoácidos extra que son inadecuados.

H. *Cambio de marco de lectura (Frameshift mutation)*: Este tipo de mutación se da cuando por inserción o pérdida de pares de bases se cambia el marco de lectura. Para la decodificación, las bases se leen de tres en tres, esto es, cada tres bases determinan un aminoácido.

Si se cambia el marco de lectura, cambia la forma de agrupar esas tres bases y se colocaran aminoácidos erróneos habiendo la posibilidad de un triplete STOP prematuro. Las inserciones, duplicaciones y delecciones pueden dar lugar a este tipo de mutaciones.

I. *Expansión por repetición*: Muchas veces no son consideradas mutaciones puntuales. Se trata de repeticiones de tripletes o cuatripletos de nucleótidos, pequeñas secuencias de DNA de 3 ó 4 pares de bases que se repiten en serie. Una mutación por expansión es una mutación en la que el número de repeticiones ha aumentado, lo que puede hacer que la proteína final no funcione correctamente.

J. *Otros tipos*: Finalmente hay muchos tipos de mutaciones que no afectan a la proteína en sí, si no a la cantidad de proteína que se produce y en qué

circunstancias o localizaciones (tejidos y células) se produce. Se deben a alteraciones en la expresión del DNA.

2.3 TRASTORNOS GENETICOS

Se pueden clasificar en términos generales en las tres siguientes categorías: *trastornos cromosómicos*, *trastornos mendelianos* o *monogénicos*, y *rasgos patológicos complejos*.

2.3.1. Trastornos cromosómicos. Los trastornos cromosómicos inducen a grandes alteraciones en el ADN y pueden consistir en una copia adicional completa del genoma (triploidía), un cromosoma adicional (trisomía), deleciones o duplicaciones de partes de un cromosoma, y otros defectos

2.3.2. Trastornos monogénicos o mendelianos. Es causado por un defecto en un gen particular. Aunque pocos fenotipos están completamente determinados por un locus único, el concepto de trastornos monogénicos todavía es aplicable. Se caracterizan por la forma como se transmiten en familias. Hay cinco patrones básicos de herencia monogénica:

A. Autosómico dominante, se manifiestan en el estado heterocigoto, es decir cuando solo existe un gen anómalo (alelo mutante) mientras que el alelo correspondiente en el cromosoma homólogo es normal. Debido a que los alelos se separan de forma independiente durante la meiosis, existe una probabilidad del 50% de que los descendientes de un heterocigoto afectado hereden el alelo mutante.

B. Autosómico recesivo, sólo son clínicamente evidentes en los homocigotos y en los heterocigotos compuestos, es decir, cuando son mutantes los dos alelos de un locus genético concreto.

C. Ligado al cromosoma X, los genes responsables se localizan en este cromosoma y los riesgos clínicos son diferentes para ambos sexos. Debido a que la mujer presenta dos cromosomas X puede ser heterocigota u homocigota para un gen mutante, y el alelo mutante puede mostrar una expresión recesiva o dominante. Los términos *dominante ligado a X* o *recesivo ligado a X* se refieren solo a la expresión de las mutaciones en las mujeres.

D. Ligado al cromosoma Y. En el cromosoma Y solo se conocen unos pocos genes, siendo el más destacado el gen que codifica el factor de la región sexual que determina Y (SRY).

E. Herencia mitocondrial. Existen muchos trastornos genéticos que alteran la función mitocondrial. La mitocondria contiene un genoma de ADN circular que codifica los ARN ribosomales y de transferencia para la síntesis proteica mitocondrial. Los trastornos genéticos que afectan a las mitocondrias pueden ser

de dos clases: mutaciones en el genoma nuclear y mutaciones en el genoma mitocondrial.

2.3.3. Rasgos patológicos complejos. Causados por la interacción de múltiples genes y múltiples factores exógenos o ambientales. El patrón de herencia es complejo y el riesgo para los familiares es menor que el que existe en los trastornos por afectación de un gen único [Harrison, 1998].

3. DISTROFIAS DE CONOS Y BASTONES

3.1 ASPECTOS GENERALES Y PREVALENCIA

Dentro de las enfermedades hereditarias de retina, deben distinguirse las *distrofias* y los *padecimientos estacionarios congénitos*. Las distrofias son padecimientos hereditarios, por lo general no congénitos, bilaterales, casi siempre simétricos y progresivos, que se desarrollan sobre una retina con características normales al nacimiento. Los trastornos estacionarios son congénitos, bilaterales, simétricos, no progresivos y con un pronóstico hasta cierto punto favorable [Soto-Ortiz 2008].

Las distrofias de conos y bastones (CRD, por sus siglas en inglés) (prevalencia 1/40.000) son distrofias hereditarias de la retina que pertenecen al grupo de retinopatías pigmentarias. Estas distrofias están caracterizadas por depósitos de pigmento retinal visibles en una oftalmoscopia, predominantemente localizados en la región macular. La típica *Retinosis Pigmentaria*, también conocida como *distrofia de bastones y conos (RCD, por sus siglas en inglés)*, es el resultado de una pérdida primaria de bastones, posteriormente seguida de una pérdida secundaria de conos. Las CRD, en cambio, reflejan una secuencia de hechos opuesta. Las distrofias de conos y bastones o CRD se caracterizan por una participación primaria de conos, o, a veces, por una pérdida concomitante de tanto conos como bastones que explica los síntomas predominantes de las CRD: disminución de la agudeza visual, defectos de visión cromática, fotofobia y sensibilidad reducida en el campo visual central, seguidos posteriormente de una pérdida progresiva en la visión periférica y de ceguera nocturna. El curso clínico de las CRD generalmente es más grave y rápido que el de las RCD, conduciendo a una ceguera legal y una discapacidad más tempranas. Sin embargo, en la última etapa, las CRD no se diferencian de las RCD.

Las CRD no suelen ser sindrómicas, pero también pueden formar parte de algunos síndromes, como el síndrome de Bardet Biedl y la Ataxia espinocerebelosa tipo 7 (AEC7). Las CRD no sindrómicas son genéticamente heterogéneas (hasta ahora se han identificado diez genes y 3 loci).

Genes involucrados en la patogénesis de las CRD.

Hay cuatro genes que son los principales involucrados en la patogénesis de las CRD, el gen ABCA4 (que causa la enfermedad de Stargardt y también entre el 30% y el 60% de las CRD autosómicas recesivas), el CRX y el GUCY2D (que son responsables de muchos casos notificados de CRD autosómicas dominantes), y el RPGR (que causa alrededor de 2/3 de la RP ligada al cromosoma X y también un porcentaje indeterminado de CRD ligadas al cromosoma X). Es probable que mutaciones altamente perjudiciales en genes, que de otra manera causarían RP o distrofia macular también puedan conducir a CRD. El diagnóstico de las CRD se basa en la historia clínica, la oftalmoscopia y el electroretinograma. El diagnóstico molecular puede realizarse para algunos genes y siempre se aconseja la asesoría genética. Hoy en día, no existe un tratamiento que interrumpa la evolución de la enfermedad o restaure la visión y el pronóstico visual es pobre. La gestión de la enfermedad tiene el objetivo de desacelerar el proceso degenerativo, tratando las complicaciones y ayudando a los pacientes a lidiar con el impacto social y psicosocial de la ceguera [Hamel 2007].

3.2 DISTROFIA DE CONOS Y BASTONES NO SINDROMICAS

3.2.1 Descripción clínica

La CRD se presenta primero como una enfermedad macular o como una retinopatía difusa con predominio de la participación macular. Los síntomas clínicos de las CRD reflejan una participación predominante de conos, lo que conduce a una menor agudeza visual y una pérdida de la sensibilidad en el campo visual central. Esto constituye la descripción original de la CRD en la cual la pérdida de conos precede a la degeneración de bastones. No obstante, en algún caso, la retinopatía difusa afecta tanto a conos como bastones, provocando en ambas afectaciones ceguera nocturna y pérdida de agudeza visual. Estos casos también se pueden considerar como CRD, aunque coincidan con otras afectaciones. En general, las CRD son más severas que las RCD porque la pérdida de autonomía en los pacientes ocurre antes. En el curso de la enfermedad de CRD podemos diferenciar *dos estadios*:

3.2.1.1 *En el primer estadio*, el síntoma principal es la pérdida de agudeza visual, la cual se descubre normalmente en la escuela, en la primera etapa de vida, y la cual no mejora significativamente con gafas. Los pacientes a menudo tienen una fijación desviada para proyectar las imágenes en regiones parafoveales donde la retina está menos afectada. Conjuntamente con estos síntomas hay una intensa fotofobia y un grado de discromatopsia variable. En contraposición, la ceguera nocturna no se menciona por los pacientes, o, cuando es presente, nunca es tan acentuada como la disminución de agudeza visual. La prueba del campo visual muestra escotomas centrales, mientras que en la periferia no está afectado. Como resultado, los pacientes no tienen dificultad de movimiento. El

examen del fondo de ojo muestra depósitos de pigmento y varios grados de atrofia retiniana en la región macular (fig. 9). Los vasos retinianos son normales o aparecen moderadamente atenuados. El disco del nervio óptico está pálido en etapas tempranas, particularmente en el lado temporal, lo que explica las ataduras entre fibras maculares. En este estadio la cuestión es diferenciar la CRD de la distrofia macular, de la enfermedad de Stargardt, distrofias de conos y otras condiciones maculares extrañas. Investigaciones adicionales ayudan al diagnóstico. Primero, la angiografía fluoresceínica y el fondo de ojo autofluorescente muestran que la retina periférica participa con heterogeneidad en la fluorescencia, pero de forma menos extendida que en la macula. Segundo, el electrorretinograma (ERG) muestra un cambio en el tiempo implícito de la respuesta de los conos, seguido por un decrecimiento en la respuesta de conos y bastones. La respuesta de los conos se ve más afectada que la respuesta de los bastones.

3.2.1.2 *En el segundo estadio*, la ceguera nocturna va siendo más aparente y la pérdida de campo visual periférico progresa. Por tanto, los pacientes tienen dificultades para moverse de forma autónoma. La agudeza visual continúa descendiendo hasta el punto en que la lectura continuada ya no es posible. El nistagmo aparece a menudo. En esta fase, los pacientes presentan una ceguera legal (agudeza visual $<1/20$), aunque grandes partes del campo periférico visual se mantengan.

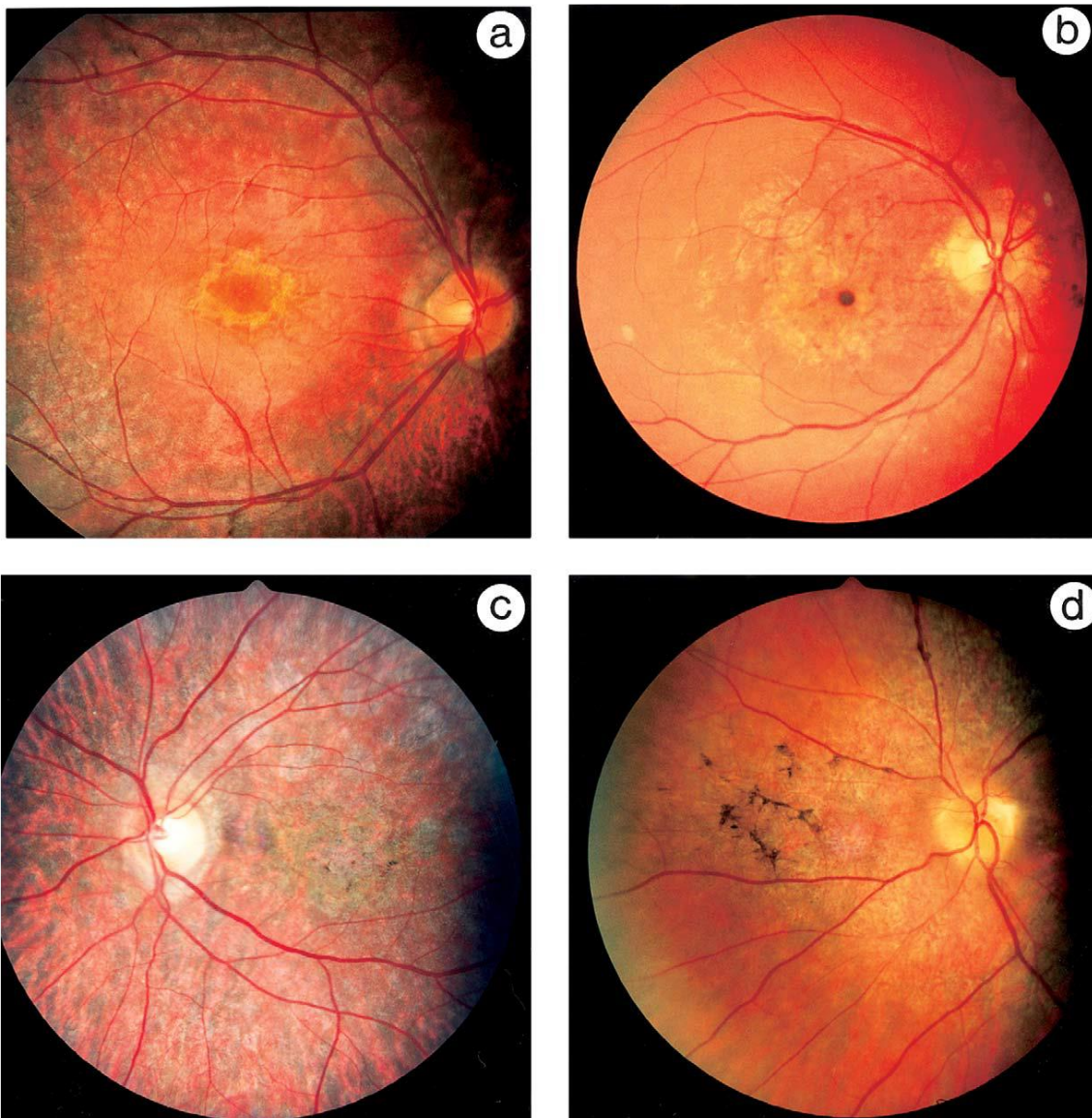


Figura 9. Fondo de ojo de cuatro pacientes con CRD. a) atrofia perifoveal del epitelio pigmentario de la retina (RPE) (en ojo de buey) y atrofia de RPE fuera de la mácula. b) Atrofia pericentral del RPE, arterias levemente atenuadas. c) hipo e hiperpigmentación central, con moteado atrófico del RPE en zona temporal a la macula, vasos y disco óptico normales. d) atrofia del RPE alrededor del disco óptico, espículas óseas a lo largo de las arterias y vénulas en la periferia media y arteriolas atenuadas, la periferia de la retina es normal [Maugeri 2002]

3.3. DISTROFIAS DE CONOS Y BASTONES ASOCIADAS A SINDROMES.

3.3.1 El síndrome de Bardet Biedl (BBS)

Es una enfermedad autosómica recesiva con un rango de prevalencia que varía en gran medida. Estudios recientes sitúan la prevalencia en Europa en el rango de 1/125 000 a 1/175 000 [Rooryck, 2008]. En poblaciones aisladas o con mayor consanguineidad, la prevalencia puede ser mayor. Por ejemplo, entre los beduinos de Kuwait se estima en 1/13 500, [Farag, 1989] y en la isla de Newfoundland, en Terranova es de 1/17 000, posiblemente debido a un efecto fundador.

El síndrome de Bardet Biedl asocia la distrofia retiniana con polidactilia postaxial, obesidad, hipogenitalismo, retardo mental o retardo psicomotor leve, y anomalías renales que pueden desencadenar en fallo renal. La distrofia retiniana se clasifica clásicamente como RCD aunque algunas variantes han sido descritas con una implicación macular prominente, indicando CRD [Beales, 1999]. De hecho pacientes con BBS tiene un tipo difuso de CRD. En estos casos vistos a lo largo de nuestra experiencia, siempre ha habido implicación macular, con disminución de agudeza visual, fotofobia e hiperfluorescencia foveomacular en la AGF [Hamel 2007]. El diagnóstico de la distrofia retiniana es a menudo establecido en la primera década de vida y la ceguera legal se alcanza antes de los veinte años, pero hay formas más moderadas de la enfermedad. El diagnóstico es difícil cuando el procedimiento clínico está incompleto. En este caso, la presencia de CRD es un signo importante, ya que es el único síntoma clínico constante después la infancia. El diagnóstico puede confirmarse con análisis molecular, permitiendo el asesoramiento genético apropiado para los miembros de la familia y el posible diagnóstico prenatal. Doce genes del BBS codifican proteínas involucradas en la estructura ciliada han sido descritos hasta el momento. La ausencia o disfunción de las proteínas BBS dan como resultado anomalías ciliares en órganos como el riñón y el ojo.

Las características del fondo de ojo varían entre una apariencia de “sal y pimienta” a “espículas óseas” y alteraciones maculares con hiperfluorescencia foveomacular en la angiografía con fluoresceína (fig. 10).



Figura 10. Fondo de ojo de un paciente de 31 años con síndrome de Bardet-Biedl. La retina periférica no muestra ninguna lesión grande pero la mácula es atrófica. [Hamel, 2007]

3.3.2 La Ataxia espinocerebelosa Tipo 7 (SCA7)

Es actualmente la única forma conocida de ataxia cerebelosa autosómica dominante de tipo 2 (ADCA2), y consiste en un trastorno neurodegenerativo caracterizado por ataxia progresiva, anomalías del aparato motor, disartria, disfagia y degeneración retiniana que conduce a ceguera progresiva. La prevalencia estimada de la SCA7 a nivel mundial es inferior a 1/100.000, y se cree que es la responsable de entre el 2% y el 4% de todas las formas de SCA (hasta un 7% en las poblaciones asiáticas). En algunas poblaciones, como la escandinava o la sudafricana se ha descrito una prevalencia más alta [Garden, 1998].

La SCA7 está causada por una repetición del trinucleótido CAG en el gen de la ataxina 7 (*ATXN7*) (3p21.1-p12). Esta mutación provoca la degeneración de las células de la retina, el cerebelo y el tronco encefálico. Una expansión mayor de la repetición de CAG se asocia con una aparición más temprana y un curso de la enfermedad más grave.

La degeneración de la retina es progresiva y la distrofia de conos y bastones dará como resultado ceguera total [Aleman et al 2002, Ahn et al 2005, Hugosson et al 2009]. El comienzo de la degeneración retiniana aparece habitualmente sobre la segunda década de vida, con hemeralopia, fotofobia, alteración de la visión del color y disminución de la agudeza visual [Milleret et al 2009]. En el fondo de ojo se aprecia en el comienzo gránulos en la mácula extendiéndose progresivamente hacia toda la retina, mientras la mácula se vuelve atrófica. Al comienzo de la enfermedad se presenta como una distrofia retiniana aislada. La

involucración macular característica y la importancia de la deficiencia visual en un paciente con una buena visión previa tendría que indicar hacer revisión neurológica, (fig. 11).



Figura 11. El fondo de ojo muestra una degeneración macular muy avanzada de un estadio tardío de SCA7 [Garden, 1998].

3.3.3 Enfermedades Ectodérmicas.

En ocasiones se ha encontrado CRD en las siguientes enfermedades:

A. *Amelogenesis imperfecta*: se refiere a condiciones severas en las cuales el esmalte de los dientes es anormal. Una forma de amelogenesis imperfecta con herencia autosómica recesiva está asociada a las CRD y anomalía en la forma de los dientes [Downey 2002; Michaelides, 2001].

B. *Hipotricosis con distrofia macular juvenil*: es una forma rara de alopecia autosómica recesiva asociada con distrofia macular. Normalmente el deterioro de la retina está restringido a la macula, pero en ocasiones se ha documentado como CRD [Samra, 1988].

C. *Síndromes dismórficos*: las CRD se han documentado en la displasia [Walters, 2004] espondilometáfísica y en labio leporino [Ausems, 1996].

D. *Disfunciones metabólicas*: las CRD se han documentado en muchas enfermedades metabólicas (anemia megaloblástica tiamina sensible a tiamina [Kipioti, et al 2003; Meire, et al 2000]; se ha encontrado un caso con mutación

mitocondrial (T8993G) [Porto, et al 2001]. Además, la enfermedad infantil de Refsum con un aumento de ácido fitánico y retinopatía pigmentaria asociada con una involucreción macular característica, y en el Síndrome de Alport (sordera, nefritis progresiva), el fondo de ojo muestra motas blanquecinas, parecidas a cristales alrededor de la macula en lugar de una auténtica retinopatía pigmentaria (RP).

3.4 ETIOLOGIA DE LAS CRD NO SINDROMICAS.

Las CRD no sindrómicas son, como la retinosis pigmentaria típica (RP), genéticamente heterogéneas. Se han notificado tres tipos de herencia mendeliana, autosómica dominante, autosómica recesiva y ligadas al cromosoma X (X-linked) [Bird, 1995]. Hoy en día hay 13 genes responsables de las CRD no sindrómicas (10 clonados y 3 loci), (ver tabla 1).

Estos genes pueden clasificarse en varias categorías [Hamel 2007]:

3.4.1 *La primera categoría* incluye a los genes que son más responsables en los casos de CRD. El predominante es el *gen homeótico CRX*. Este gen codifica un factor de transcripción vital, tanto para el desarrollo de los fotorreceptores (conos y bastones) como para el mantenimiento de los mismos [Freund, et al 1997; Chen, et al, 1997]. La mayoría de las mutaciones del gen CRX causan CRD autosómicas dominantes con una prevalencia estimada del 5% al 10%.

CRX se expresa predominantemente en los fotorreceptores y en la glándula pineal y tiene una gran homología con la familia de genes homeóticos OTX. Actúa uniendo las regiones potenciadoras del promotor de genes específicos de la retina, además de influenciar en el desarrollo de la retina. Se co-expresa en la retina con otros factores de transcripción incluyendo NRL y NR2E3. Hay muchas líneas de evidencia que indican que la pérdida para generar o para mantener normal los *segmentos exteriores* (OSs) puede ser la anomalía celular fundamental. Furukawa, ha demostrado que OSs falla en el desarrollo de los fotorreceptores en ratas que expresan un alelo dominante negativo de CRX. Además, la expresión de CRX en fotorreceptores maduros sugiere que el gen es también requerido para la morfogénesis de nuevos discos en el OSs, una importante función de mantenimiento, ya que los discos se mueven en una proporción aproximada del 10% por día en primates. CRX une la secuencia (TAATCC/A) encontrada por al menos cuatro proteínas mayores de OS (rodopsina, inter-fotorreceptor retinoid-binding protein (IRBP), opsina de cono, y arrestina) y la transactivación de la expresión de los genes reportados que llevan esta secuencia [Furukawa 1997]. El mecanismo principal por el cual CRX controla la biogénesis de OS y la renovación del disco puede ser un regulador mayor en la expresión de la mayoría, sino todas, las proteínas OS.

Grupo	Herencia	Proteína	Genes	Debut	Clinica	Fondo	ERG	Comentarios
CORD AD	AD	Prot. activadora de la guanilato ciclasa (GCAP1)	GUC1A		FF, ↓AV miopía	Alt variable EPR central.		
	AD	RetGC1	GUCY2D	1ª década	FF miopía nistagmus	Atrofia macular y periférica		Severidad variable dependiendo de la mutación/es
	AD	Proteína presináptica de los fotorreceptores liberación glutamato	RIM1	2ª-5ª	FF leve discromatopsia. Deterioro progresivo de la AV, campo y visión nocturna	variable alteración leve del EPR hasta atrofia extensa con espículas	EOG normal pERG ? o ausente ERG respuestas de conos y bastones ?	
	AD	Periferina	Peripherin/RDS		Muy variable incluso entre miembros de la misma familia	Inicialmente atrofia central variable y posteriormente afectación periférica	pERG anormal	Importantes variaciones intrafamiliares en algunas mutaciones
	AD	Factor de transcripción específico de fotorreceptores	CRX	1ª década	Ceguera nocturna en la 2ª década	Inicialmente atrofia central y posteriormente afectación periférica		
CORD AR	AR	ATP-binding cassette transporter	ABCA4	precoz	↓AV, escotoma central. Alt colores miopía	Atrofia macular ± espículas.		Es la causa más frecuente de CORD AR
	AR	Subunidad del cGMP- del canal de cationes en conos	CNGA3			maculopatía en ojo de buey	ERG conos ausente y ERG bastones ?	Más frecuente asociado con aeromatopsia
	AR	Retinitis pigmentosa GTPase regulator interacting protein 1	RPGRI1: Prot. estructural del axonema ciliar de conos y bastones.	1ª década	FF pronunciada ↓AV, escotoma central. Alt colores de progresión rápida	Variable de granularidad EPR macular a maculopatía en ojo de buey	En el ERG se afectan tanto los conos como los bastones	Mutaciones homocigotas de RPGRI1: pueden inducir amaurosis de Leber
	AR	ceramide kinase-like	CERKL	Variable	↓AV, escotoma central	Variable	Función periférica menos afectada que la central	

	AR	Prominin1	PROM1	1ª década	↓AV, FF, miopía	Maculopatía en ojo de buey. Espículas periféricas	En el ERG se afectan tanto los conos como los bastones	
	AR	metalo peptidasa domain 9	ADAM9	precoz				ADAM9 es una metaloproteína que afecta a la unión fotorreceptor cel EP
CORD Super-rod	AR	subunidad Kv8.2 del voltage-gated potassium channel	KCNV2	2ª década	FF, deterioro AV y discromatopsia Nictalopia Miopía	Inicialmente normal y luego alt pigmentarias maculares	respuestas fotópicas anormales y repuestas de bastones con amplitud de la onda b supernormales y latencia retrasada si se usan flashes intensos en el estímulo	
CORD Ligada a X	XL	retinitis pigmentosa GTPase regulator	RPGR	2ª-4ª	Deterioro de la visión central y posteriormente de la visión nocturna. fotofobia moderada, miopía moderada a alta	Atrofia macular y pigmentación central	Afectación de ERG conos y menor de bastones	La mutación de esta proteína es la causa más frecuente de XLRP
CORD Ligada a X	XL	proteína de canal del calcio Ca(v)1.4 calcium channel	CACNA1F	Edad adulta				

CORD: Distrofia de conos-bastones; AD: Autosómico dominante; AR: Autosómico recesivo; XL: ligado a X; FF: Fotofobia; ↓AV: disminución de agudeza visual; EPR: Epitelio Pigmentario Retiniano; ERG: electroretinograma; EOG: electrooculograma; pERG: electroretinograma en patrón; XLRP: retinitis pigmentaria ligada a X.

Tabla 1. Distrofias de conos y bastones [Coco, 2010].

En 1994 fue identificado el locus CORD2 para CDR autosómica dominante, que pertenece al gen CRX y se encuentra en el cromosoma 19, (19q13) [Evans, 1994]. En consecuencia se volvió evidente que mutaciones en CRX estarían asociadas a un rango de fenotipos retinianos diferentes, incluyendo *CRD*, *amaurosis congénita de Leber (LCA)*, *retinosis pigmentaria (RP)*, y *distrofia de conos (COD)*. Las mutaciones de CRX son infrecuentes siendo aproximadamente 1,7% de los casos de LCA [Stone 1998].

El gen homeótico CRX posee cuatro exones, el primero no codificante (fig.12). En general las mutaciones que surgen del homeodominio son mutaciones missense, en el exón 4 son mutaciones frameshift y no se han reportado mutaciones en la terminación OTX. El significado de estas dos mutaciones en diferentes regiones de la proteína no es claro. No se ha encontrado una asociación genotipo-fenotipo hasta la fecha [Hull 2014]. En el estudio que ha realizado Hull con once familias del Reino Unido, ha encontrado distintos grados de severidad de la enfermedad debido a CRX. Los casos más severos corresponden a LCA que se presenta en la infancia con pérdida severa de la visión. RCD se presenta en la primera década de vida, CRD en la segunda década y la distrofia macular en la edad adulta, en un rango de los 35 a los 53 años.

Hull en su artículo nos plantea también que la heterogeneidad de la enfermedad provocada por mutaciones en CRX puede ser debida a:

- 1) *la influencia del polimorfismo* debida a la región del promotor de CRX,
- 2) *polimorfismo en los factores de transcripción* que se co-expresan como NRL,
- 3) *el impacto de los factores ambientales*,
- 4) *factores aleatorios* en los que pequeñas perturbaciones en la función de CRX causarán más tarde mayor grado de degeneración.
- 5) *distintos niveles de expresión del alelo mutante*, el cual en el modelo de ratón se ha encontrado correlación con el grado de severidad,
- 6) *niveles variables de expresión en alelos normales*, que asociados con la enfermedad por PRPF3 ha sido relacionado con penetrancia variable.

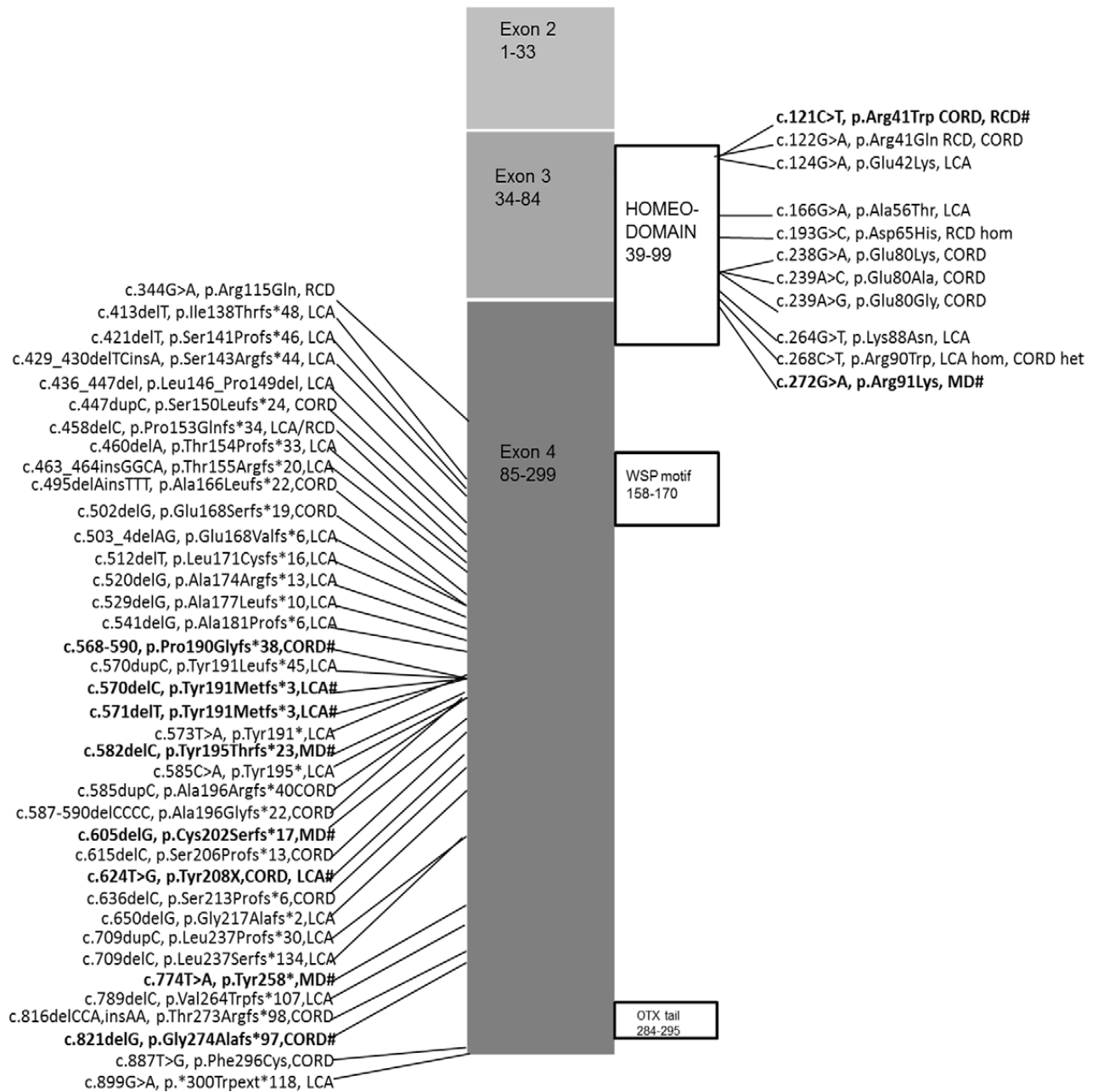


Figura 12. Diagrama esquemàtic de la estructura de CRX amb totes les mutacions patogèniques. MD, distrofia macular; hom, homocigoto; het, heterocigoto. [Hull 2014].

Se han encontrado dos genes que solo están implicados en las CRD. Estos son el gen *RIM1*, y el gen *HRG4*. Los dos genes codifican proteínas que están involucradas en la transmisión sináptica de los fotorreceptores.

El gen *RIM1* codifica una proteína que pertenece a la superfamilia de genes RAS que regulan la exocitosis de las vesículas sinápticas. Este gen también interviene en la regulación del voltaje de los canales de calcio durante la neurotransmisión y la liberación de insulina [Miki et al., 2007]. Su mutación se ha identificado como

causa de distrofia de conos y bastones tipo 7 (CORD7), de tipo autosómica dominante en el gen 6q14 [Johnson et al, 2013].

El gen *HRG4* se ha localizado en las sinapsis de los fotorreceptores en la capa plexiforme externa de la retina. Probablemente desempeña un papel importante en el mecanismo de liberación de neurotransmisores a través del ciclo de vesículas sinápticas. Se encontró un caso de una mujer de 57 años con distrofia de conos y bastones, desde los 40 años, presentaba nictalopía, defecto en la visión del color y fotofobia. A los 57 años su agudeza visual estaba disminuida, presentaba miopía, atrofia macular y escotomas pericentrales. La enfermedad fue causada por una mutación heterocigota [Kobayashi, et al, 2000].

3.4.2 *La segunda categoría* incluye los genes encontrados mayormente en *distrofias maculares*. Hoy en día, comprende esencialmente un gen, el ABCA4, el cual está involucrado en el metabolismo retiniano y causa la enfermedad de Stargardt. El gen ABCA4 (photo-receptor-specific ATP-binding cassette transporter 4) codifica para una proteína específica de la retina, localizada en los discos rims del segmento externo (OSs) de los conos y los bastones [Valverde, 2007]. Las mutaciones en este gen son responsables del 30% al 60% de los casos de CRD autosómicas recesivas [Briggs et al 2001; Papaioannou et al, 2000]. Se estima que las mutaciones de ABCA4 pueden ser responsables de CRD en 1 de 50000 individuos [Maugeri, 2000]. En el estudio realizado por Maugeri indica que la mutación del gen ABCA4 es la mayor causa de arCRD (CRD autosómica recesiva); y que se encontraron mutaciones en el 65% de los pacientes investigados.

En otro estudio realizado por Ducroq encontraron en su serie de pacientes el 30% de mutaciones del gen ABCA4. Los dos coinciden en que es la mayor causa de CRD autosómica recesiva. En algunos casos la enfermedad empieza como una distrofia macular de Stargardt, la cual se extiende hacia la periferia. En otros casos la enfermedad empieza como una retinopatía difusa con predominancia de la implicación macular. Esto muestra que las mutaciones del gen ABCA4 ligadas a CRD son mutaciones truncadas, normalmente en dos alelos, mientras que las mutaciones del aminoácido son más frecuentes en la enfermedad de Stargardt. Esto sugiere que la mayoría de mutaciones truncadas están asociadas a condiciones más severas como CRD [Rozet et al, 1999].

En esta categoría también se describen mutaciones en el gen GUCA1A en una familia británica con CRD autosómica dominante, en general las mutaciones del gen GUCA1A han estado asociadas a distrofias de conos autosómicas dominantes pero en este mismo estudio también se ha asociado a distrofia macular. En presencia de un genotipo común, la variabilidad intrafamiliar del fenotipo puede ser debido a factores ambientales u otros factores genéticos [Michaelides, 2005]. El gen GUCA1A codifica una proteína que activa la guanilato ciclasa (GC1) en bajas concentraciones de calcio y la inhibe cuando hay altas concentraciones de calcio. Las concentraciones de calcio cambian drásticamente durante la fototransducción y la regulación de calcio es importante

para recuperar el estado de reposo de los fotorreceptores. Las mutaciones en *GUCA1A* conducen a una sensibilidad reducida que incrementa la concentración intracelular de calcio con una fase de recuperación alterada de la fototransducción. Esta alteración en los niveles intracelulares de calcio y GMP_c posiblemente conduzca a la muerte celular.

3.4.3. *La tercera categoría*, incluye dos genes encontrados mayormente en casos de *retinosis pigmentaria* (RP). Uno es el *gen PRPH2* también conocido con el nombre de *RDS*, este gen codifica la proteína ptheripherin/RDS, que es una glicoproteína asociada a la membrana y se encuentra en los discos de los segmentos externos de los fotorreceptores. Su función está relacionada con el mantenimiento y la estabilización del segmento externo de los discos [Arikawa, 1992; Travis 1991]. Se han encontrado alrededor de 80 mutaciones patogénicas de RDS en humanos por lo que hay una amplia variedad de enfermedades degenerativas de la retina incluyendo retinosis pigmentaria, CDR autosómicas dominantes y varios tipos de distrofias maculares [Stuck et al, 2015]. Las CRD debido a mutaciones en el gen RDS son relativamente moderadas en comparación con las CRD autosómicas recesivas, y la autonomía de los pacientes se conserva hasta el principio de la edad adulta.

El otro gen es *RPGR*, que codifica una proteína que es esencial para la visión. Aunque la función de la proteína no está clara, estudios sugieren que desempeña un papel importante en la ciliogenesis del fotorreceptor. *RPGR* codifica seis isoformas diferentes. Una de las isoformas contiene el exón ORF15 (open Reading frame) el cual se expresa en los fotorreceptores [Vervoort, 2000]. Esta isoforma probablemente contribuye en el mantenimiento del fotorreceptor regulando la función del cilio. *RPGR* interactúa con *RPGRIP1*. Las mutaciones en *RPGR* son la mayor causa de RP ligada al cromosoma X, pero también se han encontrado casos de CRD ligadas al cromosoma X en el locus *COD1* o *CORDX1* causada por una mutación en el exón 15 (ORF15) [Demirci, 2002] y distrofia de conos. Como la RP, las CRD causada por mutaciones en el gen *RPGR* son severas y diagnosticadas en edad temprana.

Además de RDS y *RPGR*, se ha encontrado que la mutación del *CACNA1F* puede desarrollar CRD ligada al cromosoma X. Este gen está implicado en la homeostasis del calcio. La mutación de este gen se ha localizado en el locus *CORDX3*. Esta mutación se ha encontrado en una familia finlandesa, [Jalkanen, 2006], en una familia china [Huang, et al, 2013] y también en una familia alemana [Hauke, et al, 2013].

3.4.4. *La cuarta categoría* incluye los genes encontrados en LCA. El *gen RPGRIP1* que interactúa con el gen *RPGR* se localiza en los fotorreceptores, se ha encontrado en varias familias de origen paquistaní que la mutación de *RPGRIP1* es causa de CRD autosómica recesiva [Hameed, 2003].

El *gen AILP1* se han encontrado casos que su mutación provoca CRD autosómica recesiva [Sohocki, 2000]. Las mutaciones en el gen *GUCY2D* se

asocian habitualmente a LCA (que es el gen con mayor incidencia), se han encontrado casos que su mutación provoca CRD autosómica dominante [Kelsell, 1998], más recientemente se han encontrado casos de CRD autosómica recesiva [Ugur, 2010].

Se han encontrado otros genes implicados en CRD *autosómica dominante*. El gen *PITPNM3* localizado en CORD5, se encontró en dos familias multi generacionales suecas. Este gen codifica una proteína de membrana que cataliza el transporte de fosfatidilinositol y fosfatidilcolina. Aunque se ha visto que afecta sobre todo a conos se han encontrado casos de una afectación tardía de bastones [Balciuniene, 1995; Kohn, 2007].

La mutación del gen RAX2 en CORD11 codifica una proteína homeodominio que interviene en el desarrollo del ojo y probablemente modula la expresión de los fotorreceptores. Se ha encontrado en una familia de cuatro generaciones con CRD autosómica dominante [Yang, 2015].

CORD17 se ha encontrado en una familia de 4 generaciones de Rumanía. Aun no se ha podido establecer cuál es el gen implicado, pero se sabe que se encuentra en el cromosoma 10 en el brazo largo. [Kamenarova, 2013].

Para las *CRD autosómica recesivas* encontramos otros genes implicados.

En el locus *CORD8* que se encuentra en el cromosoma 1q12-1q24, se ha estudiado una familia paquistaní que presenta arCRD. Se han descartado varios genes candidatos pero aún no se conoce el gen causante [Khaliq, et al, 2000; Ismail, et al, 2006].

Se ha localizado CORD9 en una familia brasileña, corresponde a una mutación del gen ADAM9. Este gen codifica una metaloproteína que afecta a la unión del fotorreceptor al EPR [Danciger et al, 2001].

En CORD15 el gen responsable es CDHR1 que codifica una proteína de adhesión celular que probablemente es necesaria para la integridad estructural del segmento externo (OS) de los fotorreceptores. La mutación de este gen se ha encontrado en una familia de Islas Faroe [Ostergaard, et al, 2010].

CORD16 corresponde a la mutación del gen C8orf37 se encontró en dos familias una de ellas marroquí, la función de la proteína que codifica este gen es desconocida, se expresa en el cerebro, corazón, y retina. [Estrada, 2012; Rahner, 2016].

CORD18 corresponde a la mutación del gen RAB28. Este gen codifica una proteína que probablemente participa en la regulación del tráfico intracelular. [Roosing, 2013]. Recientemente se ha publicado un estudio donde encontró la mutación de RAB28 en dos familias españolas [Riveiro-Álvarez, 2015].

CORD19 que corresponde a la mutación del gen TTLL5. Este gen codifica una proteína que pertenece a la familia del ligando tirosina quinasa. Esta proteína probablemente cumple función como co-regulador del receptor de glucocorticoide mediando la inducción y la represión del gen. También podría actuar como una alfa tubulina poliglutamilasa. En un estudio reciente se plantea que la mutación de este gen probablemente desestabiliza los microtúbulos del citoesqueleto del fotorreceptor y así afectar al mantenimiento de los conos más que en los bastones [Sergouniotis, 2014].

CORD20 corresponde a la mutación del gen POC1B. Se ha encontrado dos familias turcas diferentes que la presentan. Mutaciones en POC1B provoca un defecto en el cilio del fotorreceptor tanto en conos como en bastones. Este gen interviene en la formación del cilio primario, en el tamaño del cilio y también en la proliferación celular. Es requerido para la integridad de la retina. [Roosing, 2014].

Y por último CORD21 que corresponde a la mutación del gen DRAM2. Este gen codifica una proteína que interviene en la iniciación de la autofagia. Probablemente actúa en el proceso de renovación y reciclaje del fotorreceptor para preservar la función visual. Induce la apoptosis celular cuando se co-expresa con DRAM1. La mutación de este gen se ha encontrado en una familia paquistaní de cinco generaciones [El-Asrag, 2015].

Visto conjuntamente parece que la mayoría de genes responsables de CRD están involucrados en otro tipo de distrofias retinianas, incluyendo RP, distrofias maculares y distrofias de conos, de ese modo se ubica las CRD en el centro del inmenso panel de las distrofias retinianas. Uno puede especular, por tanto, sobre que cualquier gen causante de distrofias retinianas puede estar involucrado potencialmente en la patogenia del CRD, y la cuestión es entender los mecanismos subyacentes. Parece claro que las mutaciones perjudiciales de los genes causantes de distrofias retinianas pueden causar muchas enfermedades, y de ahí la CRD. Sin embargo, aún no está claro porque en algunas familias, algunos miembros tienen distrofia macular o RP, mientras otros miembros (con las mismas mutaciones) tienen CRD. Asimismo, la cuestión porque algunas mutaciones en un gen producen CRD mientras otras causan RP, permanece sin resolver para muchos genes [Hamel, 2007].

3.5 METODOS DIAGNOSTICOS

El diagnóstico clínico se basa en la pronta disminución de agudeza visual y fotofobia, lesiones en el fondo de ojo, electrórretinograma (ERG) con bajo potencial de descarga con predominante involucración de los conos, y progresivo empeoramiento de estos signos.

El *ERG de campo completo* o también llamado de *campo difuso* es el test clave, particularmente cuando los pacientes son asintomáticos y muestran un fondo de ojo normal en los estadios primarios. Este registra la actividad eléctrica de la retina tras un estímulo luminoso y representa, fundamentalmente, la respuesta de fotorreceptores y células bipolares. Según las características del estímulo (intensidad y frecuencia) y las condiciones de adaptación del paciente (oscuridad o luz brillante) podremos explorar selectivamente los 2 tipos celulares de fotorreceptores: conos y bastones. Podemos considerar el *ERG difuso* como un indicador fiable de actividad retiniana que nos será de utilidad en casos de opacidad de medios, antecedentes oftalmológicos de enfermedades o traumatismos que nos hagan dudar de la viabilidad retiniana o en casos de pacientes que no colaboran para pruebas psicofísicas como agudeza visual, campimetría o test de colores. Es importante establecer el diagnóstico repitiendo la observación uno o dos años después de que se haya visto por primera vez (figura.13).

ERG multifocal puede ser útil para seguir precisamente la funcionalidad de la retina central. El ERG multifocal nos ofrece un mapa de respuestas eléctricas de la retina central hasta los 25º paracentrales con trazados asignados a cada sector que presentan los mismos componentes del ERG difuso. La utilidad clínica fundamental es el diagnóstico y seguimiento de patología macular [Catalá-Mora, 2005] (fig.14).

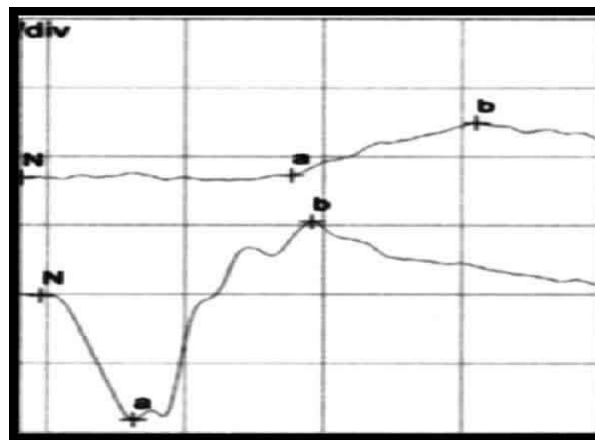


Figura 13. Trazado normal ERG. Respuesta de bastones (arriba) y máxima (abajo).

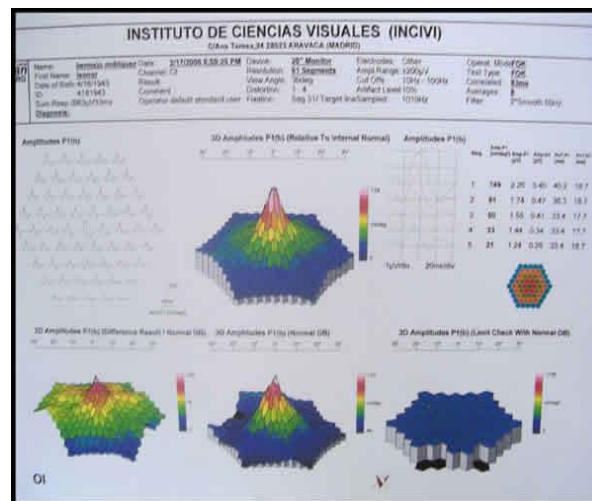


Figura 14. ERG multifocal normal

Un examen molecular sistemático no es rutinario, debido a la gran heterogeneidad genética. Asimismo las técnicas de cribaje de mutaciones rápidas y de amplio espectro se han desarrollado y varios laboratorios trabajan en la búsqueda de mutaciones en la mayoría de los genes involucrados.

Actualmente se puede realizar un examen genético mediante el método de secuenciación masiva. Estudia todas las regiones codificantes e intrónicas adyacentes de los genes indicados. Se pueden detectar mutaciones puntuales. Es necesario una muestra de sangre total periférica de 3 ml y tiene un plazo de entrega de 10 días. Para la distrofia de conos y bastones se pueden analizar los siguientes genes: ABCA4, ADAM9, AILP1, BEST1, C8orf37, CABP4, CACNA1F, CACNA2D4, CDHR1, CEP290, CERKL, CNGA3, CNGB3, CNNM4, CRX, GNATZ, GUCA1A, CUCA1B, GUCY2D, KCNV2, PAX6, PDEGC, PED6H, PITPNM3, PROM1, PRPH2, RAB28, RAX2, RBP4, RDHE, RGS9, RGS9BP, RIMS1, RPGR, RPGRIP1, SEMA4A, UNC119.N (Progenie Molecular, compañía biomédica).

De todas formas es esencial basar el diagnóstico en los datos clínicos obtenidos y el correcto diagnóstico diferencial que debe ser establecido basado en la evaluación del patrón de herencia, historia clínica, síntomas, fondo de ojo, angiografía fluoresceínica, tomografía de coherencia óptica (OCT) y análisis electrofisiológicos.

3.6 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE CRD NO SINDROMICAS CON OTRAS RETINOPATIAS PIGMENTARIAS.

Normalmente la CRD está claramente diferenciada de las retinopatías periféricas primarias y de las distrofias maculares. Asimismo, CRD puede compartir en ocasiones rasgos con muchas patologías.

3.6.1 Retinosis pigmentaria (RP)

En la retinosis pigmentaria típica (RP típica) también llamada distrofia de bastones y conos (RCD) la prevalencia en diferentes países varía entre 1/3000 a 1/7000. Las manifestaciones típicas se presentan entre la adolescencia y la juventud, sin embargo se ha documentado que la edad de inicio va desde la infancia hasta la edad adulta. El primer indicio es la alteración escotópica del electrórretinograma antes de que aparezca ningún síntoma. El primer síntoma es la nictalopía (ceguera nocturna) y la reducción periférica del campo visual (visión en túnel). Este síntoma permanece aislado durante muchos años con una agudeza visual normal antes de que aparezca la pérdida de agudeza visual en ambientes iluminados. En el fondo de ojo, se encuentran depósitos pigmentarios en la periferia (fig.15) y se considera como un factor común en el diagnóstico, es debido a la liberación de pigmento por las células degeneradas del EPR. También se debe tener en cuenta la presencia de catarata y/o edema macular quístico.

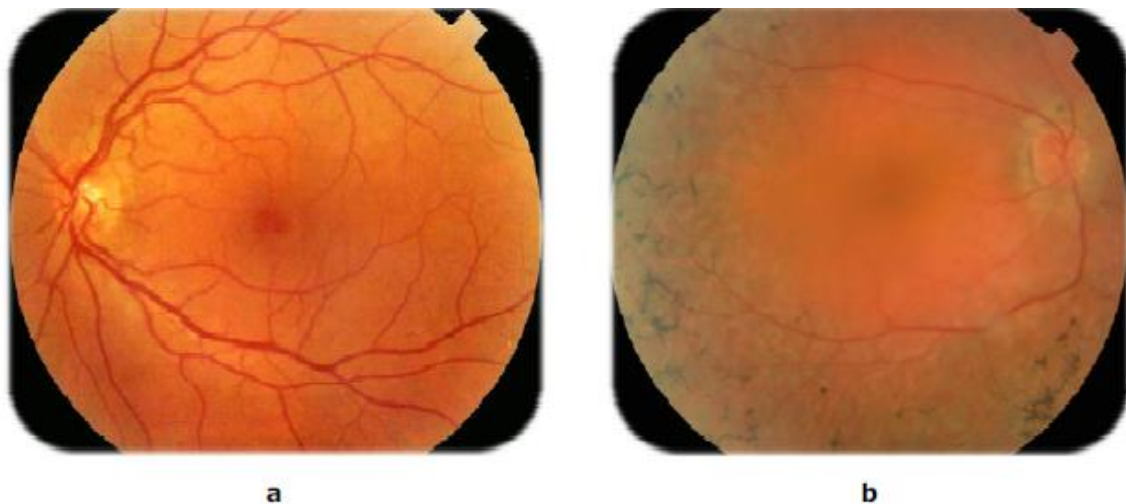


Figura 15. Fondo de ojo normal, b retina afectada con retinosis pigmentaria

RP con involucreción macular temprana. En algunos casos la involucreción macular ocurre pronto, con pérdida de agudeza visual. El diagnóstico de RCD se apoya en una historia clínica de la enfermedad caracterizada por una predominante ceguera nocturna e involucreción de los bastones en el ERG.

Comienzo temprano de RP o RP en fase tardía. En algunos casos con comienzo temprano y severo la disminución de la agudeza visual con involucración macular puede ocurrir pronto. Nuevamente es importante determinar que síntoma, tanto la ceguera nocturna o la pérdida de visión central aparece primero en el curso de la enfermedad, y llevar a cabo el ERG. El diagnóstico puede ser particularmente difícil cuando los pacientes son examinados tras largos periodos. En ese momento, los cambios típicos en ERG son indetectables [Hamel].

3.6.2 Amaurosis congénita de Leber (LCA)

La amaurosis congénita de Leber (LCA) es una distrofia retiniana y/o una displasia de inicio pre-natal (autosómica recesiva en la mayoría de los casos). La LCA es genéticamente heterogénea. Se detecta por lo regular durante el primer año de vida. Es característico de estos casos el llamado signo oculodigital, que consiste en que el paciente empuja su globo ocular con el dedo, posiblemente para estimular la retina y provocar con ello fosfenos luminosos. Esto puede llevarlo a cierto grado de enoftalmía. Tiene un gran espectro de presentación; el fondo del ojo puede ser normal hasta el año y las lesiones pigmentarias evidentes de retinosis pigmentaria aparecen a los 2 o 3 años. También se puede acompañar de pecas blancas o pigmentaciones finas, en forma de sal y pimienta y lesiones colobomatosas de retina. El electroretinograma está extinguido desde el inicio. Suele ir acompañado de otras manifestaciones oculares como nistagmos o las que aparecen más tardíamente como el queratocono. Se puede combinar o no con manifestaciones sistémicas, sobre todo neurológicas. Más raramente se asocia a sordera, cardiomiopatía, enfermedad renal poliquística y osteoporosis. La agudeza visual es inferior a 1/20.

El diagnóstico diferencial con la aparición temprana de CRD puede ser difícil porque ambas enfermedades comparten los mismos signos clínicos. La presencia de un periodo de tiempo de varios años antes de la afectación dramática de la discapacidad visual permitirá clasificar la enfermedad como CRD frente a LCA.

3.6.3 Maculopatías

Muchas maculopatías pueden ser difíciles de diferenciar en el estadio final de CRD o RP. En todos los casos, el ERG de campo completo es la clave de la investigación.

3.6.4 Enfermedad de Stargardt

Es de temprana aparición. Se presenta a menudo como un trastorno autosómico recesivo que se vuelve sintomática a partir de los 7 u 8 años de edad. Es bilateral y progresiva, acompañada casi siempre de degeneración macular. Comienza con deficiencia visual importante que progresa hasta 20/200 o 0,1 en pocos años y conserva visión periférica. En un inicio el fondo del ojo tiene pocas alteraciones

o se ve con aspecto de espolvoreado fino como plata batida sobre la mácula (Fig. 16). Luego se acentúa la pigmentación y pueden aparecer motas blancas amarillentas en polo posterior. La maculopatía y las motas fueron definidas como 2 enfermedades distintas. Hoy se sabe que son fases o variantes de una misma enfermedad, en la que puede predominar una u otra manifestación [Santesteban, et al, 2010]. Un número de casos de CRD son causados por el mismo gen que la Enfermedad de Stargardt, el gen ABCA4. En estos casos el estadio primario de CRD puede ser parecido a la enfermedad de Stargardt, pero, en una década los signos de involucreción periférica ocurren en CRD.



Figura 16. Enfermedad de Stargardt

3.6.5 Distrofias de conos (COD)

El diagnóstico diferencial con COD es difícil porque ambas enfermedades tienen la misma presentación clínica que incluye fotofobia, disminución de la agudeza visual, con pérdida de visión del color y misma apariencia de la macula. En COD, el disco óptico muestra un grado de palidez variable. La afectación del campo visual periférico, las alteraciones pigmentarias de la periferia y la atenuación vascular están típicamente ausentes. El ERG muestra una respuesta de conos reducida/ausente, mientras que los bastones son inicialmente normales y probablemente estarán relativamente intactos en estadios avanzados [Roosing, 2014; Thiadens, 2012] (fig. 17 y 18).

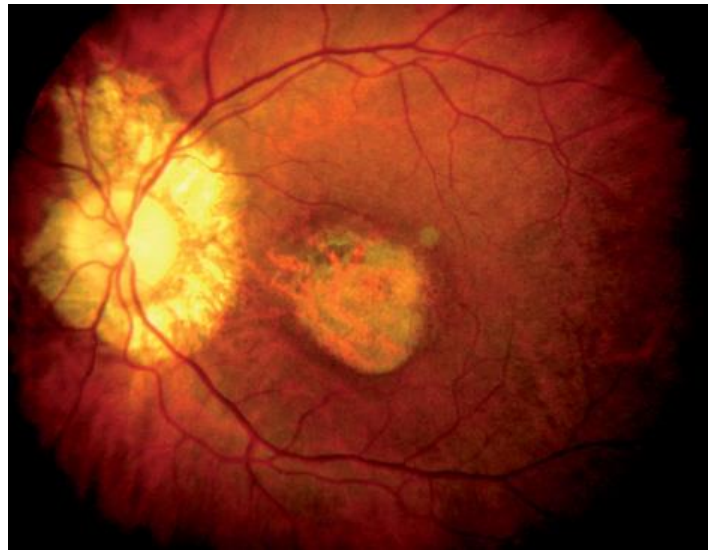


Figura 17. Retinografia en color de un paciente con distrofia progresiva de conos que muestra atrofia coriorretiniana que afecta al área macular. Se acompaña de palidez temporal del nervio óptico

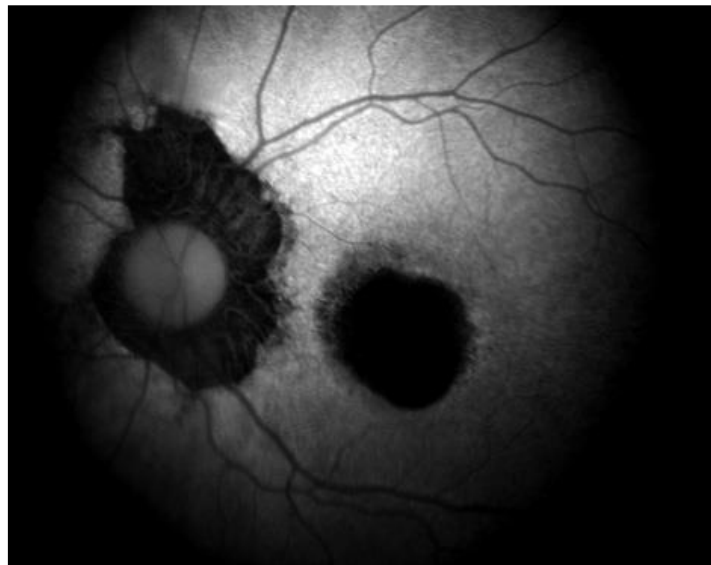


Figura 18. Imagen de autofluorescencia del mismo paciente que se muestra en la figura 14. Se aprecia placa de hipoautofluorescencia correspondiente al área de atrofia coriorretiniana que está rodeada en su zona temporal de cierta hiperautofluorescencia [Coco, 2010]

3.6.6 Enfermedades retinianas estacionarias.

Es esencialmente la *acromatopsia*, es una enfermedad congénita, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X que compromete a los conos. Se caracteriza por no distinguir colores, disminución de la agudeza visual, fotofobia y nistagmo. Las manifestaciones clínicas ocurren en la infancia temprana y el curso de la enfermedad es *no progresiva*. Mediante OCT encontramos conos foveales

anormales [Genead, 2011]. El fondo de ojo es de apariencia normal o puede presentar algunos cambios en el epitelio pigmentario de la retina (RPE) foveal y lo más importante es que en la prueba de ERG la respuesta de los bastones es normal y la de los conos es nula [Michaelides, 2004].

3.7 ASESORAMIENTO GENETICO

El asesoramiento genético mal llamado consejo genético (traducción del término inglés *Genetic Counselling*) consiste en ofrecer la información médica y científica disponible a aquellas personas afectadas por una enfermedad o con riesgo de padecer o transmitir una determinada enfermedad a su descendencia, incluyendo las posibles medidas para tratar o retrasar los síntomas de la enfermedad y evitar la transmisión de la misma. El genetista no aconseja al paciente, le ofrece la información disponible para que éste decida.

El asesoramiento genético supone:

1. Alcanzar un diagnóstico de la enfermedad: éste es el primer paso, difícil en ocasiones porque fenómenos como la expresividad variable, afectan este tipo de enfermedades. Sin un correcto diagnóstico clínico, el asesoramiento será incompleto e impreciso.
2. Estima del riesgo. Tanto de desarrollar la enfermedad como de transmitirla a la descendencia.
3. Ayuda especializada que incluye la consulta con médicos clínicos especialistas, en ocasiones ayuda psicológica y la oferta del diagnóstico genético prenatal o del diagnóstico genético preimplantacional [Milan, et al, 2008]

3.7.1 Diagnóstico prenatal

El diagnóstico genético prenatal consiste en la detección de la mutación o mutaciones responsables de la enfermedad en el embrión realizando una biopsia coriónica (entre las semanas 11-13 de gestación) o una amniocentesis (Semanas 15-16). El diagnóstico genético preimplantacional implica la implantación en el útero de embriones libres de la enfermedad con lo cual se evita el aborto terapéutico.

Consiste en la fecundación in vitro de óvulos, previamente extraídos de la futura madre, con esperma de su pareja. Cuando los embriones tienen entre 6 y 8 células, se extrae una de ellas y se analiza para la presencia del defecto genético detectado previamente en la pareja. Se implantará únicamente aquel o aquellos embriones libres del defecto.

Para que este diagnóstico, prenatal o preimplantacional, sea posible, es necesario conocer previamente cuál es el defecto genético implicado en la familia; no sólo qué gen está alterado sino la mutación o mutaciones concretas de este gen presentes en la persona afectada [Milan, et al.2008].

3.8 TRATAMIENTO Y RECOMENDACIONES.

Hasta el momento no existen tratamientos que curen las CDR. Asimismo hay estrategias terapéuticas dirigidas a ralentizar el proceso degenerativo. El objetivo principal es la prevención de la pérdida de los fotorreceptores y para ello coexisten diferentes modos de prevención:

3.8.1. Filtros ayudas para baja visión.

La utilización de filtros UV-IR y luz azul para el exterior y filtros de color amarillo para el interior que mejoran la sensibilidad al contraste. Estos filtros absorben la longitud de onda correspondiente a la luz UV y luz azul evitando una exposición constante a la luz que activa el proceso de destrucción celular en EPR dañando finalmente a los fotorreceptores, otra función importante es disminuir la fotofobia del paciente. Estos pacientes suelen responder bien a las ayudas visuales que producen magnificación, al contrario que los pacientes con RP, incluyendo ayudas ópticas tipo lupas o electrónicas del tipo del circuito cerrado de televisión.

3.8.2. Suplementos vitamínicos.

Es de utilidad conocer el diagnóstico molecular que permite conocer el gen dañado ya que mutaciones en el gen ABCA4 el cual está implicado en algunas CDR, enfermedad de Stargardt, o algunas RP no deben agregar ninguna dosis de vitamina A en su dieta. La administración en estos pacientes puede derivar en la pérdida acelerada o total de la visión [Radu, 2008].

La ingesta de suplementos mejora la condición general de la retina. Estos suplementos refuerzan vías no dañadas por la mutación permitiendo mantener el equilibrio químico de la retina evitando que induzcan señales que llevan a fotorreceptores a entrar en apoptosis como respuesta al mal funcionamiento determinado por la mutación, por lo tanto no curan la patología pero son importantes para retrasar su avance y conservar la visión el mayor tiempo posible. Estos son:

A. *Luteína* (pigmento amarillo que se deposita frente a la mácula), que constituye el filtro interno de la retina para la luz azul [Sabour-Pickett, 2014; Chew, 2013; 132:142–149].

B. *Zinc quelado*, es el núcleo metálico de las enzimas antioxidantes que actúan en la retina, estabilizando la visión periférica y nocturna [Julen, 2011].

C. *Vaccinium Myrtillus* (derivado concentrado del arándano que aporta antocianidinas e isoflavonas que mejoran la elasticidad de los vasos de la retina mejorando el aporte de nutrientes y oxígeno, la elasticidad se reduce al progresar el proceso degenerativo en algunas distrofias retinianas, también estimula la

producción de rodopsina, principal pigmento involucrado en la cascada de fototransducción retiniana) [Chucair, 2007].

D. *DHA y EPA (Omega 3)*, (principal constituyente de las membranas de los fotorreceptores, cuyo segmento externo es fagocitado y reorganizado por las células pigmentarias continuamente. Estos ácidos grasos de origen animal son centrales para la reorganización de las membranas y su aporte es imprescindible para que la luteína se deposite frente a la mácula y no sólo alrededor de la misma protegiendo a los conos que son los fotorreceptores capaces de producir la visión de detalle y en color).

H. *Otras antocianidinas (resveratrol)* Tienen acciones equivalentes a las del arándano potenciando los mecanismos de estabilización de la retina y permitiendo que los nutrientes lleguen a los fotorreceptores [Chucair, 2007].

3.8.3 Tratar complicaciones

Como las cataratas, edema macular, inflamaciones, y ayudar a los pacientes a sobrellevar el impacto social y psicológico de la ceguera. Es importante tener el diagnóstico molecular para: a) saber con precisión cual es la patología que padece el paciente, b) iniciar rápidamente la prevención de la muerte de los fotorreceptores permitiéndole definir las estrategias de rehabilitación y autonomía acordes a su patología, c) establecer sus proyectos personales con una visión clara de posibilidades utilizando todos los apoyos tecnológicos que le permitan adquirir autonomía y realizar sus objetivos escolares y laborales, etc., d) establecer su posibilidad de participar en ensayos clínicos que puedan curar la patología que padece en la medida que estos se vayan estableciendo, e) realizar el asesoramiento genético al paciente y a su familia a fin de que puedan tomar decisiones reproductivas con toda la información pertinente [Ciccioli, 2016].

3.9 CUESTIONES SIN RESOLVER.

Las investigaciones actuales están dirigidas a desarrollar innovadores tratamientos para las distintas distrofias retinianas. Estas investigaciones buscan detener la progresión de la enfermedad o restaurar parte de la percepción visual a través de las *terapias génicas*, factores neurotróficos, trasplante de retina.

3.9.1 Terapia Génica.

Consiste en la sustitución o reparación del gen defectivo mediante la introducción de material genético en las células afectadas por medio de un vector. La estrategia será diferente en función de la forma de transmisión de la retinopatía. Así, en aquellos casos con herencia dominante, se trata de silenciar la expresión del gen mutado mientras que en los casos de herencia recesiva se ha de incorporar un gen no mutado y conseguir que se exprese de forma correcta. Otra

dificultad para la aplicación de la terapia génica viene dada por la expresión de estos genes. Algunos genes implicados en la enfermedad se expresan específicamente en retina. Para estos casos el problema estriba en la entrega del gen en la retina atravesando el resto de capas oculares. Sin embargo, en muchos casos, el gen alterado presenta distintas isoformas y se expresa en varios tejidos distintos, a veces de forma ubicua e incluso en ocasiones, estos genes forman parte de la maquinaria responsable de la maduración y expresión de otros genes.

A pesar de que estos genes se expresan en distintos tejidos o de forma sistémica, tan sólo producen patología en la retina, posiblemente porque la alteración ocurre tan sólo en la isoforma específica de este tejido aunque no pueden descartarse otras causas como la presencia de genes en estos tejidos distintos de la retina, que suplan la función del alterado. Para estos casos, la dificultad viene porque la modificación de la expresión de ese gen que en la retina es patológico, podría producir efectos adversos en la función de ese mismo gen en otros tejidos. Es necesario conocer los procesos biológicos por los que un gen expresa una isoforma concreta específicamente en un tejido o en un momento determinado del desarrollo de un tejido para desarrollar una terapia génica racional. Otro problema es la baja eficiencia de transducción de los vectores. Por último, la sub- o sobreexpresión de algunos trans-genes pueden dar lugar a una degeneración de los fotorreceptores [Chen, 1996].

3.9.2 Factores neurotróficos

Estas sustancias protegen a las células retinianas de los procesos apoptóticos que desencadenan la muerte de las células retinianas. Es necesario que estos factores se administren de forma continuada y en dosis fisiológicas. Un gran avance en este aspecto, que está teniendo gran éxito en los primeros ensayos con humanos, es la utilización de las llamadas *células encapsuladas*. Se trata de la implantación en el globo ocular de una minúscula cápsula hecha de material poroso conteniendo células que liberan factores neurotróficos [Bush, 2004].

3.9.3 Transplante de retina

– *Retinas artificiales*: se trata de un microchip de minúsculas dimensiones conteniendo células solares microscópicas capaces de convertir la luz en impulsos eléctricos. Éste se implanta mediante cirugía en el ojo del paciente, en un lateral subretiniano. Esta tecnología no es todavía aplicable para la cura de las deficiencias visuales, pero es un campo en el que las investigaciones están avanzando rápidamente.

– *Células madre*: estas células pluripotentes pueden cultivarse en laboratorio y, estimuladas de manera conveniente, son inducidas a diferenciarse en la población celular deseada. En este caso el objetivo sería la obtención de retinas

cultivadas *in vitro* para poder ser posteriormente trasplantadas [MacLaren, 2006]. Durante mucho tiempo, se pensó que los únicos tejidos adultos de donde se podían obtener células madre eran la médula ósea, epitelio de la piel, músculo y del tracto digestivo. Posteriormente, se ha comprobado que se pueden obtener células progenitoras de otros muchos tejidos incluido el ojo [Tropepe, 2000]. A favor de esta estrategia terapéutica está el hecho de que la retina es desde el punto de vista inmunológico, un sitio privilegiado. La entrega de células y tejidos a la retina se ha mostrado claramente factible y, en algunos casos, beneficiosa [Lund, 2001]. Sin embargo, los intentos de rescatar la pérdida de fotorreceptores mediante el trasplante subretiniano de capas de retina fetal ha sido decepcionante [Binder, 2004]. Este tipo de trasplantes muestran una baja integración sináptica en la retina huésped y no han funcionado bien en pacientes con RP [Zhang, 2003]. Se ha comprobado que la capacidad de integración sináptica depende en gran medida del estado de diferenciación de las células trasplantadas. Recientemente, el grupo del Prof. Robin Ali, de la Universidad de Londres demostró que los fotorreceptores postmitóticos se integraban mucho más eficazmente en la retina de ratón que las células progenitoras de la retina, no diferenciadas y multipotenciales. Este descubrimiento pone de manifiesto que, aunque cada una de estas terapias es muy prometedora, es necesario todavía profundizar más en la biología de la retina para llegar a una terapia racional para las distrofias retinianas [Millán, 2008].

4. CONCLUSIONES.

- Las distrofias son padecimientos hereditarios, por lo general no congénitos. Son bilaterales, casi siempre simétricos y progresivos, que se desarrollan sobre una retina con características normales al nacimiento.
- Las CRD se caracterizan por una participación primaria de conos o, a veces, por una pérdida concomitante de tanto conos como bastones.
- Las CRD se caracterizan por disminución de la agudeza visual, defectos de la visión cromática, fotofobia y sensibilidad reducida en el campo de visión centra, seguidos posteriormente de una pérdida progresiva en la visión periférica y de ceguera nocturna.
- El curso clínico de las distrofias de conos y bastones **ES** mucho más severo que el de la retinitis pigmentaria, llegando a la ceguera legal ($AV < 1/10$) y a la discapacidad rápidamente, ya que afecta la visión central de primera instancia, avanzando hacia la periferia.
- En la última etapa de las distrofias de conos y bastones no se diferencian de las distrofias de bastones y conos.
- Las CRD no sindrómicas son genéticamente heterogéneas hasta ahora se han identificado diez genes y tres loci.
- Las CRD son trastornos genéticos de tipo monogénicos, pueden ser autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X.
- Hay cuatro genes que son los principales involucrados en la patogénesis de las CRD, el gen ABCA4, el gen CRX, el gen GUCY2D y el gen RPGR.
- Las CRD aunque con menor prevalencia pueden estar asociadas a síndromes como el síndrome de Bardet Bield y el síndrome de ataxia espinocerebelosa tipo 7. En ocasiones se ha encontrado en enfermedades ectodérmicas.
- Actualmente no existe tratamiento para estos padecimientos. Asimismo la estrategia terapéutica está dirigida a ralentizar el proceso degenerativo.
- Las personas afectadas por estar en edad productiva es importante orientarlos a actividades profesionales que puedan llevar a cabo.
- Actualmente las investigaciones buscan detener la progresión de la enfermedad o restaurar parte de la percepción visual a través de terapias génicas, factores neurotróficos, transplante de retina.

BIBLIOGRAFIA.

Ahn J.K., Seo J.M., Chung H., Yu H.G. (2005). "Anatomical and functional characteristics in atrophic maculopathy associated with spinocerebellar ataxia type 7". *Am J Ophthalmol.* **139(5)**:923-5.

Aleman T.S., Cideciyan A.V., Volpe N.J., Stevanin G., Brice A., Jacobson S.G. (2002). "Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) shows a cone-rod dystrophy phenotype". *Exp Eye Res*, **74(6)**:737-45.

Arikawa K., Molday LL, Molday R.S., Williams D.S. (1992). "Localization of peripherin/rds in the disk membranes of con and rod photoreceptors: relationship to disk membrane morphogenesis and retinal degeneration". *J Cell Biol.* **116**:659-67.

Ausems M.G., Wittebol-Post D., Hennekam R.C. (1996). "Cleft lip and cone-rod dystrophy in a consanguineous sibship". *Clin Dysmorphol.* **5(4)**:307-11.

Balciuniene J., Johansson K., Sandgren O., Wachtmeister L., Holmgren G., Forsman K., (1995). "A gene for autosomal dominant progressive cone dystrophy (CORD5) maps to chromosome 17p12-p13". *Genomics* **30**:281-86

Beales P.L., Elcioglu N., Woolf A.S., Parker D., Flinter F.A. (1999). "New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey". *J Med Genet.* **36**:437-446.

Binder S., Krebs I., Hilgers R.D., Abri A., Stolba U., Assadouline A., et al. (2004). "Outcome of transplantation of autologous retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration: a prospective trial". *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **45(11)**:4151-60

Bird A.C. (1995). "Retinal photoreceptor dystrophies". *Am. J. Ophthalmol.* **119**:543-62.

Briggs C.E., Rucinski D., Rosenfeld P.J., Hirose T., Berson E.L., Dryja T.P. (2001). "Mutations in ABCR (ABCA4) in patients with Stargardt macular degeneration or cone-rod degeneration". *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **42(10)**:2229-36.

Bush RA, Lei B, Tao W, Raz D, Chan CC, Cox TA, Santos-Muffley M, Sieving PA. (2004). "Encapsulated cell-based intraocular delivery of ciliary neurotrophic factor in normal rabbit: dose-dependent effects on ERG and retinal histology". *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **45(7)**:2420-30.

Catalá-Mora J., Castany-Aregall M., Berniell-Trota J.A. (2005). "Electrorretinograma multifocal y degeneración macular asociada a la edad". *Arch Soc Esp Oftalmol*. **80**: 395-404.

Ciccioli M. (2015). "Fundamentos médico terapéuticos que justifican la realización, la secuenciación genética en pacientes y familiares de pacientes, portadores de enfermedades retinianas que causan baja visión o ceguera". <http://www.stargardt.com.ar/noticias/Fundamentos-medicos-para-la-secuenciacion.pdf>.

Coco R.M., Sanabria M.R. (2010). "Enfermedades hereditarias de conos". <http://www.ofthalmoseoformacion.com/wpofthalmoseo/documentacion/p2010/Cap06-02.pdf>.

Chen J., Flannery J.G., LaVail M.M., Steinberg R.H., Xu J., Simon M.I. (1996). "bcl-2 overexpression reduces apoptotic photoreceptor cell death in three different retinal degenerations". *Proc Nat Acad Sci USA*. **93**: 7042-47.

Chen S., Wang Q.L., Nie Z., et al. (1997). "Crx, a novel Otx-like paired homeodomain protein, binds to and transactivates photoreceptor cell-specific genes". *Neuron*. **19**:1017-30.

Chew E.Y., Clemons T.E., SanGiovanni J.P., et al. (2013). "Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report no. 3". *JAMA Ophthalmol*. **132**:142–49.

Chucair A., Rotstein N., SanGiovanni J.P., During A., Chew E., Politi L. (2007). "Lutein and Zeaxanthin Protect Photoreceptors from Apoptosis Induced by Oxidative Stress: Relation with Docosahexaenoic Acid". *IOVS*, 2007. Vol. 48, No. 11.

Danciger M., Hendrickson J., Lyon J., Toomes C., McHale J.C., Fishman G.A., Inglehearn C.F., Jacobson S.G., Farber D.B. (2001). "CORD9 a new locus for arCRD: mapping to 8p11, estimation of frequency, evaluation of a candidate gene". *Invest Ophthalmol Vis Sci*. **42**(11):2458-65.

Demirci F.Y., Rigatti B.W., Wen G., Radak A.L., Mah T.S., Baic C.L., Traboulsi E.I., Alitalo T., Ramser J., Gorin M.B. (2002). "X-linked cone-rod dystrophy (locus COD1): identification of mutations in RPGR exon ORF15". *Am J Hum Genet*. **70**:1049–53.

Downey L.M., Keen T.J., Jalili I.K., McHale J., Aldred M.J., Robertson S.P., Mighell A., Fayle S., Wissinger B., Inglehearn C.F. (2002). "Identification of a locus on chromosome 2q11 at which recessive amelogenesis imperfecta and cone-rod dystrophy cosegregate". *Eur J Hum Genet*. **10**:865–69.

Durlu Y.K., Koroglu C., Tolun A. (2014). "Novel recessive cone-rod dystrophy caused by POC1B mutation". *JAMA Ophthal*. **132**: 1185-91.

El-Asrag E. E., Sergouniotis P. I., McKibbin M., Plagnol V., Sheridan E., Waseem N., Abdelhamed Z., McKeefry D., Van Schil K., Poulter J. A., UK Inherited Retinal Disease Consortium, Johnson, C. A., Carr I.M., Leroy B.P., De Baere E., Inglehearn C.F., Webster A. R., Toomes C., Ali M. (2015). "Biallelic mutations in the autophagy regulator DRAM2 cause retinal dystrophy with early macular involvement". *Am. J. Hum. Genet.* **96**: 948-54.

Estrada-Cuzcano A., Neveling K., Kohl S., Banin E., Rotenstreich Y., Sharon D., Falik-Zaccai T.C., Hipp S., Roepman R., Wissinger B., Letteboer S.J.F., Mans D.A., et al. (2012). "Mutations in C8orf37, encoding a ciliary protein, are associated with autosomal-recessive retinal dystrophies with early macular involvement". *Am. J. Hum. Genet.* **90**: 102-09.

Evans K., Fryer A., Inglehearn C., Duvall-Young J., Whittaker J.L., Gregory C.Y., Butler R., Ebenezer N., Hunt D.M., Bhattacharya S. (1994). "Genetic linkage of cone-rod retinal dystrophy to chromosome 19q and evidence for segregation distortion". *Nat. Genet.* **6**:210-13.

Farag T.I. and Teebi A.S. (1989). "High incidence of Bardet Biedl syndrome among the Bedouin". *Clinical Genetics.* **36**: 463–64.

Freund C., Cheryl Y., Gregory-Evans., Furukawa T., Papaioannou M., Looser J., Ploder L., Bellingham J., Ng D., Herbrick J., Duncan A., Scherer S., Tsui L., Loutradis-Anagnostou A., Jacobson S., Cepko C., Bhattacharya S., McInnes R. (1997). "Cone-Rod Dystrophy Due to Mutations in a Novel Photoreceptor-Specific Homeobox Gene (CRX) Essential for Maintenance of the Photoreceptor". *Cell.* **91**:543-55.

Furukawa T., Morrow E.M., Cepko C.L. (1997). "Crx, a novel otx-like homeobox gene, shows photoreceptor-specific expression and regulates photoreceptor differentiation". *Cell.* **91**:531-41.

Garden G. "Spinocerebellar Ataxia Type 7". (1998) [Updated 2012 Dec 20]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1256/>.

Genead M.A., Fishman G.A., Rha J., Dubis A.M., Bonci D.M., Dubra A., Stone E.M., Neitz M., Carroll J. (2011). "Photoreceptor structure and function in patients with congenital achromatopsia". *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **52**: 7298-08.

Guía Metabolica Sant Joan de Deu Barcelona. (2013). <https://www.guiametabolica.org/noticia/tipos-mutaciones>.

Hameed A., Abid A., Aziz A., Ismail M., Mehdi SQ., Khaliq S. (2003). "Evidence of RPGRIP1 gene mutations associated with recessive cone-rod dystrophy. J Med Genet". **40**:616–19.

Hamel, C.P. (2007). "Cone Rod Dystrophies." *Orphanet Journal of Rare Diseases*. **2**: 7.

Harrison. (1998). "Genetica y enfermedad" En *Principios de medicina interna vol.1*. (14ª edición). Ediciones Mc Grawp. Madrid. pp 431-440.

Hauke J., Schild A., Neugebauer A., Lappa A., Fricke J., Fauser S., Rosler S., Pannes A., Zarrinnam D., Altmuller J., Motameny S., Nurnberg G., Nurnberg P., Hahnen E., Beck B.B. (2013). "A novel large in-frame deletion within the CACNA1F gene associates with a cone-rod dystrophy 3-like phenotype". *PLoS One*. **8(10)**:e76414.

Huang L., Zhang Q., Li S., Guan L., Xiao X., Zhang J., Jia X., Sun W., Zhu Z., Gao Y., Yin Y., Wang P., Guo X., Wang J., Zhang Q. (2013). "Exome sequencing of 47 Chinese families with cone-rod dystrophy: mutations in 25 known causative genes". *PLoS One*. **8(6)**: e65546.

Hugosson T., Gränse L., Ponjavic V., Andréasson S. (2009). "Macular dysfunction and morphology in spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7). *Ophthalmic Genet*. **30(1)**:1-6.

Hull S., Arno G., Plagnol V., et al. (2014). "The phenotypic variability of retinal dystrophies associated with mutations in CRX, with report of a novel macular dystrophy phenotype". *Invest Ophthalmol Vis Sci*. **55**:6934–44.

Ismail M., Abid A., Anwar K., Mehdi S. Q., Khaliq S. (2006). "Refinement of the locus for autosomal recessive cone-rod dystrophy (CORD8) linked to chromosome 1q23-q24 in a Pakistani family and exclusion of candidate genes". *J Hum Genet*. **51(9)**:827-31.

Jalkanen R., Mäntyjärvi M., Tobias R., Isosomppi J., Sankila E-M., et al. (2006). "X-linked cone-rod dystrophy, CORDX3, is caused by a mutation in the CACNA1F gene". *Journal of Medical Genetics*. **43(8)**:699

Johnson S., Harford S., Morris A.G., Patel R.J., Wilkie S.E., Hardcastle A.J., Moore A.T., Zhang K., Hunt D.M. (2003). "Genomic organization and alternative splicing of human RIM1, a gene implicated in autosomal dominant cone-rod dystrophy (CORD7)". *Genomics*. **81(3)**:304-14.

Julen S., Biesemeier A., Kokkinou D., Eibl O., Schraermeyer U. (2011). "Zinc deficiency leads to lipofuscin accumulation in the retinal pigment epithelium of pigmented rats". *PLoS One*. **6(12)**:e29245.

Kelsell R.E., Gregory-Evans K., Payne A.M., Perrault I., Kaplan J., Yang R.B., Garbers D.L., Bird A.C., Moore A.T., Hunt D.M. (1998). "Mutations in the retinal guanylate cyclase (RETGC-1) gene in dominant cone-rod dystrophy". *Hum Mol Genet*. **7**:1179–84.

Kamenarova K., Cherninkova S., Romero Duran M., Prescott D., Valdes Sanchez M. L., Mitev V., Kremensky I., Kaneva R., Bhattacharya S.S., Tournev I., Chakarova C. (2013). "A novel locus for autosomal dominant cone-rod dystrophy maps to chromosome 10q". *Europ. J. Hum. Genet.* **21**: 338-42.

Khaliq S., Hameed A., Ismail M., Anwar K., Leroy B.P., Mehdi S. Q., Payne A.M., Bhattacharya S.S. (2000). "Novel locus for autosomal recessive cone-rod dystrophy CORD8 mapping to chromosome 1q12-q24". *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **41(12)**:3709-12.

Kipioti A., George N.D., Hoffbrand A.V., Sheridan E. (2003). "Cone-rod dystrophy in thiamine-responsive megaloblastic anemia". *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* **40**:105–107.

Kobayashi A., Higashide T., Hamasaki D., Kubota S., Sakuma H., An W., Fujimaki T., McLaren M., Weleber R., Inana G. (2000). "HRG4 (UNC119) Mutation Found in Cone-Rod Dystrophy Causes Retinal Degeneration in a Transgenic Model. Invest. Ophthalmol". *Vis. Sci.* **41(11)**:3268-77.

Kohn L., Kadzhaev K., Burstedt M. S. I., Haraldsson S., Hallberg B., Sandgren O., Golovleva I. (2007). "Mutation in the PYK2-binding domain of PITPNM3 causes autosomal dominant cone dystrophy (CORD5) in two Swedish families." *Europ. J. Hum. Genet.* **15**: 664-71.

Lodish H., Berk A., Zipursky S.L., et al. (2000). "Molecular cell biology". 4^a edición. New York: witt. Freeman.

Lund R.D., Kwan A.S., Keegan D.J., Sauvé Y., Coffey P.J., Lawrence J.M. (2001). "Cell transplantation as a treatment for retinal disease". *Prog Retin Eye Res.* **20(4)**:415-49.

MacLaren R.E., Pearson R.A., MacNeil A., Douglas R.H., Salt T.E., Akimoto M., et al. (2006). "Retinal repair by transplantation of photoreceptor precursors". *Nature.* **444**: 203-07.

Maugeri A., Klevering B.J., Rohrschneider K., Blankenagel A., Brunner H.G., Deutman A.F., Hoyng C.B., Cremers F.P. (2000). "Mutations in the ABCA4 (ABCR) gene are the major cause of autosomal recessive cone-rod dystrophy". *Am J Hum Genet.* **67**:960–66.

Meire F.M., Van Genderen M.M., Lemmens K., Ens-Dokkum M.H. (2000). "Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome (TRMA) with cone-rod dystrophy". *Ophthalmic Genet.* **21**:243–50.

Michaelides M., Holder G.E., Bradshaw K., Hunt D.M., Moore A.T. (2005). "Cone-rod dystrophy, intrafamilial variability, and incomplete penetrance associated with the R172W mutation in the peripherin/RDS gene". *Ophthalmology.* **112(9)**:1592-8.

Michaelides M., Wilkie S.E., Jenkins S., Holder G.E., Hunt D.M., Moore A.T., Webster A.R. (2005). "Mutation in the gene GUCA1A, encoding guanylate cyclase-activating protein 1, causes cone, cone-rod, and macular dystrophy". *Ophthalmology*. **112(8)**:1442-7.

Michaelides M., Hunt D.M., Moore A.T. (2004). "The cone dysfunction syndromes". *Br J Ophthalmol*. **88(2)**:291-7.

Miki T., Kiyonaka S., Uriu Y., et al. (2007). "Mutation associated with an autosomal dominant cone-rod dystrophy CORD7 modifies RIM1-mediated modulation of voltage-dependent Ca²⁺ channels". *Nat Neurosci*. **10**:691-01.

Millán J.M., et al. (2008). "El asesoramiento genético en los déficits visuales y auditivos". *ARCH SOC ESP OFTALMOL*. **83**: 689-02.

Miller R.C., Tewari A., Miller J.A., Garbern J., Van Stavern G.P. (2009). "Neuro-ophthalmologic features of spinocerebellar ataxia type 7". *J Neuroophthalmol*. **29**:180–86.

Ostergaard E., Batbayli M., Duno M., Vi helmsen K., Rosenberg T. (2010). "Mutations in PCDH21 cause autosomal recessive cone-rod dystrophy". *J. Med. Genet*. **47**: 665-69.

Papaioannou M., Ocaka L., Bessant D., Lois N., Bird A., Payne A., Bhattacharya S. (2000). "An analysis of ABCR mutations in British patients with recessive retinal dystrophies". *Invest Ophthalmol Vis Sci*. **41**:16–19.

Porto F.B., Mack G., Sterboul M.J., Lewin P., Flament J., Sahel J., Dollfus H. (2001). "Isolated late-onset cone-rod dystrophy revealing a familial neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa syndrome with the T8993G mitochondrial mutation". *Am J Ophthalmol*. **132**:935–37.

Radu R.A., Yuan Q., Hu J., Peng J.H., Lloyd M., Nusinowitz S., Bok D., Travis G.H. (2008). "Accelerated accumulation of lipofuscin pigments in the RPE of a mouse model for ABCA4-mediated retinal dystrophies following Vitamin A supplementation". *Invest Ophthalmol Vis Sci*. **49(9)**:3821-9.

Rahner N., Nuernberg G., Finis D., Nuernberg P., Royer-Pokora B. (2016). "A novel C8orf37 splice mutation and genotype-phenotype correlation for cone-rod dystrophy". *Ophthalm. Genet*. **37**: 294-300.

Riveiro-Álvarez R., Xie Y., López-Martínez M.Á., et al. (2015). "New Mutations in the RAB28 Gene in 2 Spanish Families with Cone-Rod Dystrophy". *JAMA ophthalmology*. **133(2)**: 133–139.

Rooryck C., Lacombe D. (2008). "Syndrome de Bardet-Biedl". *Encyclopédie Orphanet*.

www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/BardetBiedlFRfrPro3244.pdf

Roosing S., Thiadens A.A., Hoyng C.B., Klaver C.C., den Hollander AI, Cremers F.P. (2014). "Causes and consequences of inherited cone disorders". *Prog Retin Eye Res.* **42**:1-26.

Roosing S, Rohrschneider K, Beryozkin A, et al. European Retinal Disease Consortium. (2013). "Mutations in RAB28, encoding a farnesylated small GTPase, are associated with autosomal-recessive cone-rod dystrophy". *Cell Press.* **93**(1):110-117.

Rozet J.M., Gerber S., Souied E., Ducroq D., Perrault I., Ghazi I., Soubrane G., Coscas G., Dufier J.L., Munnich A., Kaplan J. (1999). "The ABCR gene: a major disease gene in macular and peripheral retinal degenerations with onset from early childhood to the elderly". *Mol Genet Metab.* **68**:310–15.

Sabour-Pickett, S., Beatty, S., Md, Frcophth, M., Connolly, E., Loughman, Bs. Stack, J., Howard, A., Klein, S., Klein, B., Md, Meuer, S., Myers, Ch. Akuffo, K., Nolan, J., (2014). "Supplementation with three Different macular carotenoid Formulations in patients with early Age-related Macular degeneration". *Retina, the Journal of Retinal and Vitreous Diseases.*

Samra D., Abraham F.A., Treister G., (1988). "Inherited progressive cone--rod dystrophy and alopecia". *Metab Pediatr Syst Ophthalmol.* **11**:83–85.

Sancho J. (2016). "Fisiología de la visión".

<https://plus.google.com/101307207628075397370/posts/A1MLa2GMk2C>.

Santiesteban R., et al. (2010). "Oftalmología pediátrica". *Editorial Ciencias Médicas.* P392.

Sergouniotis P.I., Chakarova C., Murphy C., et al. (2014). "Biallelic Variants in TTLL5, Encoding a Tubulin Glutamylase, Cause Retinal Dystrophy". *American Journal of Human Genetics.* **94**(5):760-69.

Sohocki M.M., Perrault I., Leroy BP., Payne A.M., Dharmaraj S., Bhattacharya S.S., Kaplan J., Maumenee I.H., Koenekoop R., Meire F.M., Birch D.G., Heckenlively J.R., Daiger S.P. (2000). "Prevalence of AIPL1 mutations in inherited retinal degenerative disease". *Mol Genet Metab.* **70**:142–50.

Soto-Ortiz K., Torres-Soriano M., (2008). "Distrofia cono-bastón. Reporte de un caso". *Rev. Mex Oftalmol.* **82**(1):46-49.

Stone E.M., Webster A.R., Vandeburgh K., Streb L.M., Hockey R.R., Lotery A.J., Sheffield V.V. (1998). "Allelic variation in ABCR associated with Stargardt disease but not age-related macular degeneration". *Nat Genet.* **20**:328-29.

Stracham T. (2004). "Human Molecular Genetics". 3ª edición. New York, Garland Publishing.

- Stuck M., Conley S., Naash M. (2015). "Retinal Degeneration Slow (RDS) Glycosylation Plays a Role in Cone Function and in the Regulation of RDS-ROM-1 Protein Complex Formation". *J Biol Chem.* **290(46)**:27901-13.
- Swain P.K., Chen S., Wang Q.L., Affatigato L.M., Coats C.L., Brady K.D., Fishman G.A., Jacobson S.G., Swaroop A., Stone E., Sieving P.A., Zack D.J. (1997). "Mutations in the cone-rod homeobox gene are associated with the cone-rod dystrophy photoreceptor degeneration". *Neuron.* **19**:1329-36.
- Thiadens A.A., Phan T.M., Zekveld-Vroon R.C., Leroy B.P., van den Born L.I., Hoyng C.B., Klaver C.C., Writing Committee for the Cone Disorders Study Group Consortium, Roosing S., Pott J.W., van Schooneveld M.J., van Moll-Ramirez N., van Genderen M.M., Boon C.J., den Hollander A.I., Bergen A.A., De Baere E., Cremers F.P., Lotery A.J. (2012). "Clinical course, genetic etiology, and visual outcome in cone and cone-rod dystrophy". *Ophthalmology.* **119(4)**:819-26.
- Travis G.H., Sutcliffe J.G., Bok D. (1991). "The retinal degeneration slow (rds) gene product is a photoreceptor disc membrane-associated glycoprotein". *Neuron.* **6**:61-70.
- Tropepe V., Coles B.L., Chiasson B.J., Horsford D.J., Elia Aj, McInnes R.R., et al. (2000). "Retinal stem cells in the adult mammalian eye. Science 2000". *Science.* **287(5460)**:2032-6.
- Ugur Iseri S.A., Durlu Y.K., Tolun A.A. (2010). "Novel recessive GUCY2D mutation causing cone-rod dystrophy and not Leber's congenital amaurosis". *Europ. J. Hum. Genet.* **18**: 1121-1126.
- Urtubia C., (2005). *Neurobiología de la Visión*. Edicions UPC. Barcelona.
- Valverde D., Riveiro-Alvarez R., Aguirre-Lamban J., Baiget M., Carballo M., Antiñolo G., Millán J.M., Garcia Sandoval B., Ayuso C. (2007). "Spectrum of the ABCA4 gene mutations implicated in severe retinopathies in Spanish patients". *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **48(3)**:985-90.
- Vervoort R., Lennon A., Bird A.C., Tulloch B., Axton R., Miano M.G., Meindl A., Meitinger T., Ciccodicola A., Wright A.F. (2000). "Mutational hot spot within a new RPGR exon in x-linked retinitis pigmentosa". *Nat Genet.* **25(4)**:462-6.
- Walters B.A., Raff M.L., Hoeve J.V., Tesser R., Langer L.O., France T.D., Glass I.A., Pauli R.M. (2004). "Spondylometaphyseal dysplasia with cone-rod dystrophy". *Am J Med Genet A.* **129**: 265-276.
- Yang P., Chiang P.-W., Weleber R.G., Pennesi M.E. (2015). "Autosomal dominant retinal dystrophy with electronegative waveform associated with a novel RAX2 mutation". *JAMA Ophthalmol.* **133**: 653-661.
- ZEKI S., SHIPP, S. (1988). "The functional logic of cortical connections" *Nature*, **335**: 311-317.



Zhang Y., Arnér K., Ehinger B., Perez M.T. (2003). "Limitation of anatomical integration between subretinal transplants and the host retina". *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **44**(1):324-31.